

Aus der

Medizinischen Klinik III – Pulmologie
der Universität zu Lübeck

kommissarischer Direktor Forschung und Lehre: Prof. Dr. med. Jan Rupp

und aus der

Medizinischen Klinik Nord - Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin
des Klinikums Dortmund

Direktor: PD Dr. med. Bernhard Schaaf

**Eigenschaften der pulmonalen Tuberkulose und
Prädiktion ihrer Kontagiosität anhand
anamnestischer, klinischer und radiologischer
Kriterien unter Verwendung des Nachweises
säurefester Stäbchen im Klinikalltag in
Deutschland**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

Vorgelegt von

Florian Meyer-Oschatz

aus Dortmund

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Bernhard Schaaf

2. Berichterstatterin: PD Dr. med. Barbara Kalsdorf

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.09.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Definition von Grundbegriffen	4
1. Einleitung	8
1.1. Die Tuberkulose	8
1.1.1. Die Tuberkulose weltweit	8
1.1.2. Die Tuberkulose in Deutschland	9
1.1.3. Die Tuberkuloseerreger	10
1.1.4. Pathogenese der Tuberkuloseerkrankung	10
1.1.5. Krankheitsverlauf	11
1.1.6. Falldefinition des Robert-Koch-Instituts für Deutschland	12
1.1.7. Falldefinition der WHO	13
1.1.8. Die Tuberkulose im ICD-10-System	13
1.2. Screeninguntersuchungen	14
1.3. Diagnostik der Lungentuberkulose	14
1.3.1. Klinische Symptome der pulmonalen Tuberkulose	14
1.3.1.1. Husten	15
1.3.1.2. Gewichtsverlust	15
1.3.1.3. Hämoptysen	15
1.3.1.4. Fieber	15
1.3.1.5. Nachtschweiß	16
1.3.1.6. Dyspnoe	16
1.3.1.7. Brustschmerzen	16
1.3.1.8. Auskultationsbefund	16
1.3.2. Radiologische und andere bildgebende Verfahren	17
1.3.2.1 Röntgen des Thorax	17
1.3.2.2. CT des Thorax	18
1.3.2.3. Weitere bildgebende Verfahren	18
1.3.3. Indirekte Nachweismethoden	19
1.3.3.1. Tuberkulin-Hauttest	19
1.3.3.2. Lymphozytenstimulationstests	20
1.3.4. Mikrobiologische Nachweismethoden	20
1.3.4.1. Mikroskopische Verfahren	21
1.3.4.2. Kulturelle Verfahren	22
1.3.4.3. Molekulargenetische Verfahren	23
1.3.5. Histologische Verfahren	24
1.4. Kontagiosität und Schutzmaßnahmen	24
1.4.1. Übertragungswege	25
1.4.2. Kontagiosität und Infektionsrisiko	26
1.4.3. Umgang mit kontagiösen Patienten	27
1.4.4. Schutzmaßnahmen im klinischen Umfeld nach den Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) für Deutschland	28
1.4.4.1. Maßnahmen des Erkrankten	29
1.4.4.2. Maßnahmen von Personal und Besuchern	29
1.5. Umgebungsuntersuchungen	29
1.6. Problem	30

1.7. Prädiktion der Kontagiosität Anhand des Nachweises säurefester Stäbchen	33
1.8. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung	34
2. Patientenkollektiv, Material und Methoden	36
2.1. Erhebungsplanung	36
2.2. Patientenkollektiv – Ein- und Ausschlusskriterien	40
2.3. Einteilung in Gruppen	42
2.4. Aufnahmeprozess und Anamnese	43
2.5. Radiologische Diagnostik	43
2.6. Gewinnung und Versand von mikrobiologischen Proben	43
2.7. Mikrobiologische Analysemethoden	44
2.8. Erhebung des Datensatzes	46
2.9. Statistik	48
2.10. Ethische Beurteilung	49
3. Ergebnisse	50
3.1. Demographische Daten der Kohorte	50
3.2. Verteilung der Merkmale in Anamnese und klinischer Untersuchung	52
3.2.1. Anamnese und Untersuchung nach Herkunft	53
3.2.2. Anamnese und Untersuchung nach Anlass der Diagnosestellung	54
3.3. Verteilung der Merkmale nach radiologischen Befunden	55
3.3.1. Röntgen des Thorax	55
3.3.2. CT des Thorax	56
3.3.3. Vergleich von Röntgen Thorax mit CT Thorax	57
3.4. Verteilung der Merkmale in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität	58
3.4.1. Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität in Bezug zur Anamnese	59
3.4.2. Nachweis säurefester Stäbchen in Bezug zu Symptomen und Untersuchung	62
3.4.3. Nachweis säurefester Stäbchen in Bezug auf radiologische Befunde	65
3.4.3.1. Nachweis säurefester Stäbchen nach Befunden im Röntgenbild des Thorax	65
3.4.3.2. Nachweis säurefester Stäbchen nach Befunden in der CT des Thorax	68
3.5. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Prävalenzen	71
3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse	73
3.7. Beantwortung der gestellten Fragen	75
4. Diskussion	77
4.1. Bewertung der Ergebnisse	78
4.1.1. Demographie und Epidemiologie	78
4.1.2. Anlass der Diagnosestellung	80
4.1.3. Herkunft	81
4.1.4. Merkmale in Anamnese und Untersuchung	82
4.1.5. Merkmale in Röntgen und CT des Thorax	87
4.1.5.1. Röntgen des Thorax	87
4.1.5.2. CT des Thorax	89
4.1.5.3. Vergleich von CT und Röntgen des Thorax	89
4.2. Einordnung der Ergebnisse in den klinischen Kontext	90

4.2.1. Schutzmaßnahmen	90
4.2.2. Screeninguntersuchungen	91
4.2.3. Kontagiosität	92
4.2.4. TB-typische Symptome	93
4.2.5. Nicht TB-typische Symptome	95
4.2.6. Rolle der PCR	95
4.2.7. Stellenwert von Röntgen und CT-Diagnostik	96
4.2.8. Einfluss auf das klinische Management	98
4.3. Limitationen der Arbeit	100
4.4. Ausblick	103
5. Zusammenfassung	105
6. Literaturverzeichnis	106
7. Anhang	120
7.1. Texte	120
7.2. Tabellen	121
7.3. Abbildungen	124
7.4. Dokumente	125
7.4.1. Standardisierter Aufnahmebogen der Medizinischen Klinik Nord im Klinikum Dortmund	125
7.4. Ethikantrag und Ethikvotum	127
8. Danksagungen	141
9. Lebenslauf	142

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
A.	Arteria
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Anm.	Anmerkung
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CFP	Culture Filtrate Protein
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
DIN EN	Deutsches Institut für Normung e.V. Europäische Norm
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dsDNS	Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
ESAT	Early Secretory Antigenic Target
FFP	Filtering Face Pieces
FM	Fluoreszenzmikroskopie
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD	International Classification of Diseases
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGRA	Interferon Gamma Release Essay
katG-Gen	Gen, welches das Katalase- und Peroxidase-Enzym kodiert

KI	Konfidenzintervall
LTBI	Latente Tuberkulose-Infektion
M.	Mycobacterium
MDRTB	Multi Drug Resistant Tuberculosis
MGIT®	Mycobacteria Growth Indicator Tube
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTB	Mycobacterium tuberculosis
NaCl	Natriumchlorid
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NTBM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
PACT	Polymyxin B, Amphotericin B, Carbenicillin, Trimethoprim
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPD	Purified Protein Derivative
PsychKG	Gesetze über Hilfen und Schutzmaßnahmen bei psychischen Krankheiten (Psychisch-Kranken-Gesetze der Länder)
pTB	Pulmonale Tuberkulose
RKI	Robert-Koch-Institut
rpoB-Gen	Gen, das für die Beta-Untereinheit der Ribonukleinsäure-Polymerase codiert
RTU	Röntgen-Thorax-Untersuchung
SFS	Säurefeste Stäbchen
sog.	sogenannt(en)
ssDNS	Einzelstrang-Desoxyribonukleinsäure
SSI	Statens-Serum-Institut, Kopenhagen

ssp.	Subspezies
TB	Tuberkulose
THT	Tuberkulin-Hauttest
TNF	Tumornekrosefaktor
µm	Mikrometer
USA	United States of America
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	World Health Organization

Definition von Grundbegriffen

Chemoprävention:

„Unter Chemoprävention wird die Therapie der latenten Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (latente tuberkulöse Infektion [LTBI]) verstanden, also die Behandlung nachweislich infizierter Patienten mit dem Ziel, die Rate der späteren Erkrankungen durch Reaktivierungen zu vermindern. Chemoprophylaxe meint hingegen die prophylaktische Behandlung exponierter Personen, die sich bisher nicht infiziert haben bzw. deren Infektion noch nicht nachweisbar ist.“ (...)

„Klinisch ist die LTBI durch ein positives Ergebnis eines Interferon Gamma Release Assay (IGRA) und/oder des Tuberkulin-Hauttests (im Kindesalter bevorzugt THT) nach Ausschluss einer Tuberkulose definiert. Allerdings ist der immunologische Nachweis der Sensibilisierung gegenüber *M. tuberculosis*-Antigenen kein Beweis für eine tatsächliche latente Infektion“ (115, 157)

Chemoprophylaxe:

„bei exponierten Kontaktpersonen soll die Entwicklung einer LTBI durch die Chemoprophylaxe (*Anm. (Anmerkung): Medikamenteneinnahme*) verhindert werden, noch bevor THT- bzw. Interferon-Gamma-Test positiv ausfallen.“ (37)

Erstinfektion:

„Bei der Erstinfektion gelingt (meist) eine effiziente Kontrolle der inhalierten Mykobakterien. Es besteht keine symptomatische klinische Erkrankung, selten können Infektsymptome ähnlich denen eines herkömmlichen Infekts der unteren Atemwege vorkommen. Nicht selten allerdings kommt es zu einer Streuung von Mykobakterien in extrapulmonale Organe, die erst dort vorläufig kontrolliert werden können.“ (44)

„Geschlossene“ Tuberkulose:

„Eine Tuberkulose bei der keine Bakterien ausgehustet und nachgewiesen werden, wird als „geschlossen“ oder „nicht-ansteckend“ bezeichnet.“ (141)

Im Gegensatz zur „offenen“ Tuberkulose gelingt bei der „geschlossenen“ Form kein Erregernachweis mittels Mikroskopie, molekulargenetischen Verfahren oder Kultur.

Indexfall/Indexpatient:

„Als Indexfall wird der Tuberkulosekranke bezeichnet, der die Umgebungsuntersuchung ausgelöst hat.“ (60)

Infektiosität:

„Die Infektiosität beschreibt die Fähigkeit eines Krankheitserregers, nach erfolgter Übertragung einen Wirt auch tatsächlich zu infizieren.“ (3)

Kontagiosität:

„Ansteckungsfähigkeit und Ansteckungskraft, die von einem Infektionserreger (oder auch von einer durch diesen Erreger erkrankten Person) ausgeht, Maß der Übertragbarkeit von Wirt zu Wirt und des Haftvermögens am Wirt (Tenazität). Kontagiosität ist eine Voraussetzung für die Infektiosität des Erregers“ (148)
Ein Maß zur Feststellung der Kontagiosität kann die Feststellung der Sekundärfälle durch einen Patienten sein.

Konversion:

„1. Hauttest bzw. IGRA (Serokonversion): Der Wechsel von einem negativen zu einem positiven Tuberkulintest bzw. von einem zuvor negativen zu einem positiven Testergebnis bei IGRA ist Ausdruck einer manifesten Infektion durch *M. tuberculosis* mit Entwicklung einer spezifischen Immunreaktion und Hinweis auf eine vor 6 (3-9) Wochen erfolgte Infektion.

2. Mikroskopische bzw. kulturelle Konversion: Der Wechsel von mikroskopisch bzw. kulturell nachweisbaren *M. tuberculosis* zu einem negativen Befund dient der Beurteilung des Ansprechens der Therapie und der Infektiosität.“ (92)

Latente Tuberkulose:

„the term “latent infection with *M. tuberculosis*” will be used henceforth to describe individuals who are thought to harbour live *M. tuberculosis* not revealing themselves through any clinical or other sign or symptom of active disease;” (115)

Übersetzung:

„Der Ausdruck „latente Infektion mit *M. tuberculosis*“ (...) wird benutzt um Individuen zu beschreiben, die als Individuen gelten, die lebende *M. tuberculosis* beherbergen, aber gleichzeitig keine klinischen oder andere Symptome einer aktiven Erkrankung zeigen.“

Mikroskopisch „offene“ Lungentuberkulose:

„Teilmenge der offenen Lungentuberkulose definiert als mikroskopischer Nachweis (*Anm.: von säurefesten Stäbchen*) aus Sputum, Bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder anderem respiratorischen Material sowie Magensaft (gilt als verschlucktes respiratorisches Material).“ (13)

Miliartuberkulose:

„1. Miliartuberkulose: hämatogene Streuung der Erreger in alle Organe.“ (93)

„2. Die Miliartuberkulose bietet ein feinfleckiges, retikuläres Muster, das im Bild durch die Summation aus den einzelnen, nicht sichtbaren, hirsekorngroßen Herden entsteht.“ (105)

„Offene“ Tuberkulose:

„Definiert als Hauptorgan „Lunge“ und einem positiven Kulturnachweis oder einem mikroskopischen Nachweis aus Sputum, Bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder anderem respiratorischem Material sowie Magensaft (gilt als verschlucktes respiratorisches Material.“ (13)

Unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes kann der mikroskopische Nachweis mit Bestätigung durch den Nachweis von DNS des *M. tuberculosis*-Komplex, auch bei negativer Kultur als „offene“ Tuberkulose gewertet werden.

(Anmerkung: Die Begriffe „offene“ und „geschlossene“ Tuberkulose wurden in den neuen Leitlinien weitgehend verlassen, da sie als unpräzise und veraltet gelten. Die Begriffe sind aber im klinischen Alltag weiterhin gebräuchlich.)

Postprimäre Tuberkulose:

„postprimäre Tuberkulose: Reaktivierung alter Herde bei Schwächung der Immunabwehr (hohes Alter, Alkoholismus, HIV, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Immunsuppressiva, Anti-TNF-Antikörper).“ (93)

Primärtuberkulose:

„Von einer Primärtuberkulose wird gesprochen, wenn die initiale Kontrolle der tuberkulösen Erstinfektion nicht gelingt und eine entsprechende Erkrankung manifest wird.“ (44)

Reaktivierung (Vergleiche (vgl.) Postprimäre Tuberkulose):

„Das Auftreten einer aktiven Tuberkulose nach einer bereits länger zurückliegenden Infektion wird als Reaktivierung bezeichnet.“ (60)

Re-Infektion:

„Eine erneute exogene Infektion eines Patienten, der schon mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert war oder es zum Zeitpunkt der erneuten Infektion noch ist, wird als Re-Infektion bezeichnet.“ (60)

Sekundärfälle

„Fälle, die im Rahmen eines Ausbruchs nach direktem Kontakt zum Primärfall als nächste Generation auftreten“ (149)

Sputum:

„Unter Sputum ist spontan oder nach vorheriger Provokation ausgehustetes Sekret (Auswurf) aus den tiefen Atemwegen zu verstehen.“ (57)

Sputumstatus:

Einstufung des Ergebnisses einer Sputumuntersuchung gemäß dem Nachweis säurefester Stäbchen in:

- mikroskopisch positiv (mikroskopisch „offen“)
- mikroskopisch negativ (mikroskopisch „geschlossen“)

Hinweis:

Ausschließlich zur besseren Lesbarkeit wurde auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral zu verstehen.

1. Einleitung

1.1. Die Tuberkulose

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) und verwandte Mykobakterien lösen die Tuberkuloseerkrankung aus, die die Menschheit seit Tausenden von Jahren vor Herausforderungen stellt. Die Tuberkulose (TB) als eine der wichtigsten Infektionserkrankungen der Welt konnte mittels molekulargenetischer Verfahren an Jahrtausende alten, menschlichen Überresten nachgewiesen werden (71). Seit der Antike beschäftigten sich viele Wissenschaftler und Ärzte zunächst mit der Beschreibung und später auch mit der Behandlung der Tuberkuloseerkrankung. Auch nach der ersten Isolierung des Tuberkuloseerregers durch Robert Koch im Jahr 1882 ist dieser weltweit vorkommende Erreger für die Menschheit noch immer von großer Bedeutung, vor allem in weniger entwickelten Ländern (90, 169).

Im Jahre 1993 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Tuberkuloseerkrankung zwischenzeitlich zum globalen Notfall (183).

Die Tuberkulose ist heute noch immer eine der zehn häufigsten Todesursachen auf der Welt und stellt unter allen Infektionserkrankungen die häufigste Todesursache dar (189).

1.1.1. Die Tuberkulose weltweit

Der Bericht über die Entwicklung der Tuberkulose der WHO schätzt, dass im Jahr 2019 weltweit 10 Millionen neue Tuberkulose-Fälle aufgetreten sind und über 1,4 Millionen Menschen an den Folgen einer Tuberkuloseinfektion starben (191). Weltweit sind nach Schätzungen der WHO 2 Milliarden Menschen mit *M. tuberculosis* infiziert (192).

Diese Zahlen zeigen, dass es sich bei der Tuberkulose noch immer um einen ernstzunehmenden Erreger handelt, der nur durch intensive Therapie- und Hygienemaßnahmen bekämpft werden kann (2, 66, 190).

Anfang des 18. Jahrhunderts erlebte Europa eine Tuberkuloseepidemie, die sich aufgrund von schlechten hygienischen Verhältnissen, Überbevölkerung und der damit einhergehenden Unterernährung ausbreitete (45). Auch heute noch sind diese Faktoren für die Weiterverbreitung der Tuberkulose vor allem in weniger entwickelten Ländern ausschlaggebend.

Lange ist bekannt, dass eine frühe Diagnose und eine konsequente und effektive Therapie die Tuberkuloseerkrankung heilen kann.

1.1.2. Die Tuberkulose in Deutschland

In Deutschland wurden im Jahr 2019 nach der Referenzdefinition des Robert-Koch-Instituts (RKI) 4 791 Fälle gemeldet, was einer Inzidenz von 5,8 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner entsprach (14). Damit gehört Deutschland seit langem zu den Niedrig-Inzidenzländern.

In Deutschland ist eine deutliche Veränderung der Inzidenzen von Tuberkulose zu verzeichnen. Die Inzidenz von übermittelten Tuberkulosefällen war bis zum Jahr 2008 kontinuierlich rückläufig. Seit 2008 verlangsamte sich diese Entwicklung deutlich und kam schließlich zum Stillstand. Der im Jahr 2015 registrierte sprunghafte Anstieg der Krankheitsinzidenz wurde auf die zunehmende Migration nach Deutschland zurückgeführt (12). Dies wird durch die Analyse der Inzidenzen, die nach Staatsbürgerschaft bzw. Geburtsland aufgeschlüsselt sind, unterstützt. Es zeigt sich, dass die Erkrankungen unter deutschen Staatsbürgern in Deutschland weiter kontinuierlich rückläufig sind. Die Inzidenz von Tuberkuloseerkrankungen unter ausländischen Staatsbürgern in Deutschland war jedoch im Jahr 2019 14,7-mal so hoch wie unter deutschen Staatsbürgern (30,6 bzw. 2,1 pro 100 000 Einwohner), wobei sich die Erkrankungsfälle unter ausländischen Staatsbürgern seit 2009 häufen mit einem sprunghaften Anstieg seit 2014 (15). Zuletzt war die Zahl der TB Fälle im Jahr 2019 weiter rückläufig.

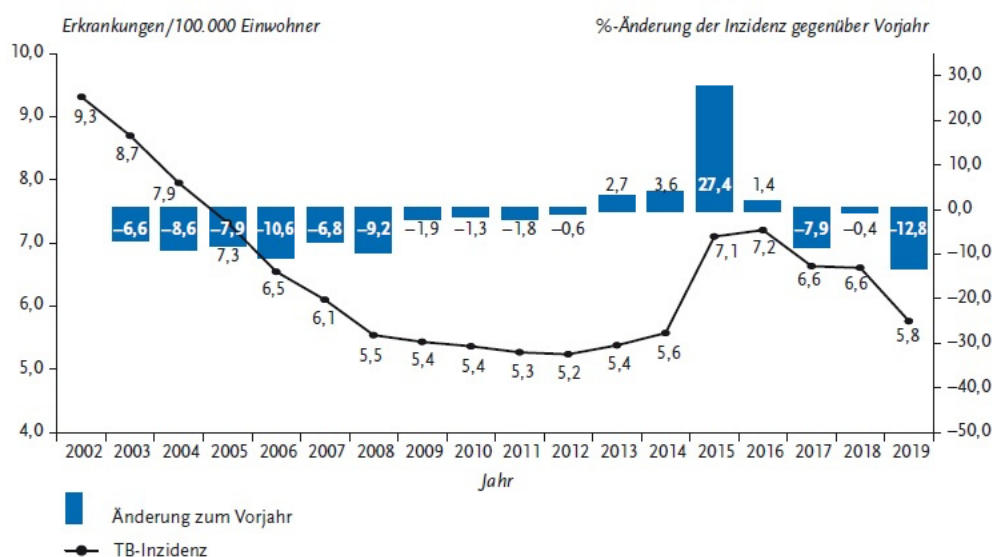


Abbildung 1 - Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz von 2002-2019 nach dem RKI (16) (mit freundlicher Genehmigung des RKI)

1.1.3. Die Tuberkuloseerreger

Zum Komplex der Tuberkuloseerreger gehören nach derzeitiger Definition die Erreger *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* Subspezies (ssp.) *bovis*, *M. bovis* ssp. *caprae*, *M. microti* und *M. pinnipedii*. Zu den Spezies, deren Zugehörigkeit nicht sicher festgestellt werden kann, zählen *M. mungi*, *M. orygis*, *M. suricattae* und *M. canettii* (156). Das RKI bezieht in seine Falldefinition den Stamm des *M. canettii* ebenfalls mit ein (17). Der Impfstamm *M. bovis* *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) wird laut aktueller TB-Leitlinie nicht zu den Erregern der Tuberkulose gezählt.

Der häufigste beim Menschen vorkommende Erreger des Komplexes ist *M. tuberculosis*. Im Jahr 2019 waren von den 3 101 Fällen in Deutschland, in denen eine Keimdifferenzierung stattfand, 96,8% an *M. tuberculosis* erkrankt. Mit weitem Abstand folgten *M. bovis* (1,7%) und *M. africanum* (1,5%) (18).

Die Erreger des *M. tuberculosis*-Komplex gehören zu den unbeweglichen Stäbchenbakterien. In der Gramfärbung lassen sich diese Bakterien nur schlecht anfärben. Sind Mykobakterien jedoch einmal angefärbt, ist es nur schwer möglich, sie mit Säure oder einem Gemisch aus Alkohol und Salzsäure wieder zu entfärben. Aufgrund dieser Eigenschaft werden sie „säurefeste Stäbchen“ genannt (46).

Diese Eigenschaften des Bakteriums hängen im Speziellen mit seiner Außenhülle zusammen, die aus Glykolipiden, Phosphatiden, Polysacchariden, Proteinen und Wachsen besteht (46). Diese spezielle Hülle ist der Grund dafür, dass der Vermehrungszyklus sehr verzögert ist und nur eine langsame Vermehrung stattfindet. Weiterhin verhindert der spezielle Aufbau der Zellwand das Eindringen der meisten Antibiotika und erklärt deren vergleichsweise geringe Wirksamkeit (118).

1.1.4. Pathogenese der Tuberkuloseerkrankung

Für die Virulenz von *M. tuberculosis* gibt es viele verschiedene Faktoren (47). Eine wichtige Eigenschaft ist, dass Mykobakterien fähig sind, innerhalb von nicht aktivierten Makrophagen zu überleben und sich sogar zu vermehren (48).

Auf genetischer Ebene konnten einige Virulenzfaktoren identifiziert werden. So wurde beispielsweise ein Gen gefunden, das die Bakterien vor oxidativem Stress schützt (Gen, welches das Katalase- und Peroxidase-Enzym kodiert

(katG-Gen)) und so für die lange Persistenz im Wirt verantwortlich ist. Die verminderte Pathogenität des Stammes BCG ist auf das Fehlen des Genlokus „Region of Difference 1“ zurückzuführen, welches für zwei Antigene kodiert (Early Secretory Antigenic Target-6 (ESAT) und Culture Filtrate Protein-10 (CFP)) (119, 195).

Nach Inhalation von Erregern bis in den Alveolarraum erfolgt dort die Phagozytose durch Alveolarmakrophagen. Wird nun noch die Reifung des Makrophagen verhindert, kommt es schließlich zum Absterben des Makrophagen mit anschließender Lyse und Freisetzung der aufgenommenen Mykobakterien. Andere Makrophagen nehmen die freigesetzten Mykobakterien wiederum auf und tragen so zu einer Weiterverbreitung der Infektion innerhalb des Wirtes bei (120). Eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion mit Ausschüttung von Zytokinen (z. B. Interleukin-2, Interferon-Gamma und Tumornekrosefaktor (TNF)) führt zu einer Begrenzung des mykobakteriellen Wachstums und zur Ausbildung von käsigen Nekrosen (47).

In etwa 90% der Fälle gelingt dem Immunsystem eine effektive Kontrolle der Mykobakterien, jedoch kann es im Verlauf - mit einer Latenz von mehreren Jahren - zu einem Einschmelzen der verflüssigten, käsigen Nekrosen mit Anschluss an einen Bronchus kommen. Oft kommt es in diesem Stadium zu einer starken Verbreitung der Erreger innerhalb der Lunge und zur Vermehrung mit Ausbruch einer postprimären Tuberkulose (49).

1.1.5. Krankheitsverlauf

Nach einer Erstinfektion mit Tuberkulosebakterien kann die Erkrankung einen sehr variablen Verlauf annehmen.

Nach Übertragung und Infektion entwickelt sich bei einigen wenigen Infizierten eine Primärtuberkulose. Diese Erkrankung bricht aus, wenn die Kontrolle der inhalierten Erreger durch das Immunsystem nicht gelingt (44). Bei allen anderen Infizierten gelingt eine Kontrolle der Mykobakterien durch die Immunabwehr, jedoch können die Erreger zumeist nicht vollständig beseitigt werden (siehe 1.1.4. Pathogenese der Tuberkuloseerkrankung). Die Persistenz von Tuberkulosebakterien im Wirt ohne Symptome wird latente Tuberkulose-Infektion (LTBI) genannt. Die Zeitspanne zwischen dem ersten Kontakt des Wirtes mit einem Erreger und dem Ausbruch der Erkrankung liegt durchschnittlich bei etwa 2

Jahren, wobei die Erkrankung nur bei etwa 5-15% der immunkompetenten Infizierten überhaupt ausbricht (166).

Unter bestimmten Umständen, z. B. durch eine Schwächung des Immunsystems, kann die Tuberkuloseerkrankung ausbrechen und eine Post-Primärtuberkulose auslösen (94).

Unbehandelt weist die Tuberkuloseerkrankung eine schlechte Prognose auf. Ein Drittel der Erkrankten ist ein Jahr nach Diagnosestellung nicht mehr am Leben und die Hälfte verstirbt innerhalb von 5 Jahren (121).

1.1.6. Falldefinition des Robert-Koch-Instituts für Deutschland

Der Gesetzgeber hat dem RKI unter anderem die Aufgabe zugemessen, eine Falldefinition zur Übermittlung der Erkrankungsdaten zu erstellen und infektionsepidemiologische Auswertungen zu veröffentlichen (24).

Die Meldepflicht umfasst die zum *Mycobacterium-Tuberculosis*-Komplex gehörenden Spezies mit Ausnahme des *Bacillus-Calmette-Guerin*-Stammes (siehe 1.1.3. Die Tuberkuloseerreger).

Als Basis für die Falldefinition werden das klinische Bild, der labordiagnostische Nachweis und die epidemiologische Bestätigung herangezogen:

- Das klinische Bild wird definiert durch die vom behandelnden Arzt gestellte Indikation zur Durchführung einer antituberkulösen Therapie oder durch postmortale Feststellungen, die zu Lebzeiten eine Indikation zur antituberkulösen Therapie ergeben hätten (57). Hier werden neben typischen Symptomen auch radiologische und histologische Befunde zusammengefasst.
- Der labordiagnostische Nachweis umfasst einen positiven Befund in einer der folgenden Methoden: „kulturelle Isolierung eines Erregers des *Mycobacterium-Tuberculosis-Komplex*“ oder „mikroskopisch-färberischer Nachweis säurefester Stäbchen, bestätigt durch einen Nukleinsäurenachweis in Material des gleichen Organsystems“ (57).
- Der Nachweis über eine epidemiologische Bestätigung wird in einem „epidemiologischen Zusammenhang mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen Infektion beim Menschen durch Direktübertragung oder durch eine gemeinsame Expositionsquelle, wie zum Beispiel Tierkontakt oder Lebensmittel, geführt.“

Auch bei alleinigem Nachweis von DNS des *M. tuberculosis*-Komplex kann, bei

passendem klinischem Bild und/oder entsprechender Bildgebung von einem labordiagnostischen Nachweis gesprochen werden, selbst wenn die Kultur negativ bleibt. Hier müssen selbstverständlich alle diagnostischen Befunde in einen Gesamtzusammenhang gesetzt werden.

Entsprechend der erhobenen Daten werden Fallkategorien gebildet, die zur Übermittlung der Fälle herangezogen werden. Eine Übersicht über die Falldefinition des RKI gibt Tabelle 1.

Der Großteil der übermittelten Tuberkulosefälle war im Jahr 2019 mit 75,8% der Kategorie C zuzuschreiben, bei knapp einem Fünftel (20,9%) lag nur ein klinisches Bild vor (14). Dies entspricht der Kategorie A.

	A	B	C	D	E
Klinisches Bild	erfüllt	erfüllt	erfüllt	fehlt	unbekannt
Labordiagnostischer Nachweis	fehlt	fehlt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Epidemiologische Bestätigung	fehlt	erfüllt	fehlt	fehlt	fehlt

Tabelle 1 - Übersicht über die Falldefinition der Tuberkulose des RKI und die entsprechenden Kategorien

Seitens des RKI wird zwischen aktiver und passiver Fallfindung unterschieden.

Die passive Fallfindung stützt sich auf den Krankheitsnachweis nach Feststellung von Symptomen und Beschwerden. Hauptsächlich handelt es sich also um Patienten, die selbst das Gesundheitssystem aufgesucht haben.

Die aktive Fallfindung umfasst alle Diagnosen, die durch aktives Auffinden von Patienten gestellt wurden, bevor bei ihnen Symptome erkannt oder gemeldet wurden. Insbesondere betrifft dies Umgebungsuntersuchungen und die Überwachung von Kontaktpersonen sowie Screeninguntersuchungen.

1.1.7. Falldefinition der WHO

Gegenüber der Falldefinition des RKI ist die Falldefinition der WHO einfacher gehalten. Hierbei werden nur bakteriologisch bestätigte Fälle (mikroskopisch, kulturell oder molekulargenetisch) oder Fälle nach klinischer, histologischer oder radiologischer Diagnose mit Therapieindikation durch einen Arzt gezählt (187).

Die klinische Diagnose ohne Keimnachweis basiert auf der ärztlichen Absicht, die Infektion zu heilen und setzt die Entscheidung zur Therapie voraus.

1.1.8. Die Tuberkulose im ICD-10-System

Im Kapitel I der ICD in der 10. Revision (ICD-10) ist die Tuberkulose unter den

Ziffern A15 bis A19 zu finden (34). Eingeschlossen werden hierbei Infektionen mit *M. tuberculosis* und *M. bovis*.

Tabelle 33 (im Anhang) gibt eine Übersicht über die Systematik der Tuberkulose im ICD-10-System.

1.2. Screeninguntersuchungen

Screeninguntersuchungen sind diagnostische Maßnahmen, um Erkrankungen vor dem Auftreten von Symptomen zu erkennen.

Asylbewerber müssen vor Aufnahme in eine Gemeinschaftseinrichtung gemäß dem IfSG auf eine Tuberkuloseerkrankung untersucht werden, in der Regel per Röntgen-Thorax-Untersuchung (RTU).

Die Begründung dieser Maßnahme beruht im weitesten Sinne auf einer höheren Prävalenz von Tuberkuloseerkrankungen unter Flüchtlingen und Asylbewerbern und der Annahme, dass Husten und andere Symptome später wahrgenommen werden (25). Das RKI stimmt dieser Einschätzung aus fachlicher Sicht zu.

1.3. Diagnostik der Lungentuberkulose

1.3.1. Klinische Symptome der pulmonalen Tuberkulose

Die Lungentuberkulose kann eine Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen zeigen. Bei der Entwicklung von Symptomen sind vor allem die besonderen Eigenschaften der Mykobakterien von Bedeutung. Die langsame Zellteilungsrate führt beispielsweise zu einem verzögerten Verlauf der Infektion. Dabei entwickeln sich Symptome über einen längeren Zeitraum.

Zu den klassischen, in Lehrbüchern beschriebenen Symptome einer aktiven Tuberkuloseerkrankung der Lunge (Postprimärinfektion) zählen Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Anorexie, körperliche Schwäche, Husten und Pharyngitis (50, 95, 122, 166). Als organspezifische Symptome können jegliche Symptome einer Entzündung der jeweiligen Organe angenommen werden, wie zum Beispiel Hämoptysen durch Beteiligung der Lunge mit Arrosion eines Gefäßes oder Thoraxschmerzen und Pleuraerguss mit Dyspnoe durch eine pleuritische Beteiligung (166).

Die WHO nennt in ihren Empfehlungen zur Tuberkulosedagnostik Husten jeglicher Dauer, Hämoptysen, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß als tuberkulosetypische Symptome (185).

Das bedeutet für die Diagnostik, dass eine Vielzahl unterschiedlicher und unspezifischer Symptome für eine Tuberkuloseerkrankung in Frage kommen. Pathognomonische Befunde für die Tuberkulose existieren nicht.

1.3.1.1. Husten

Husten gehört zu den Atemschutzreflexen und ist als polysynaptischer Reflex für die Reinigung der Atemwege mitverantwortlich.

Im Falle der aktiven Lungentuberkulose sorgen Entzündungsmediatoren für die Auslösung eines anhaltenden Hustenreizes, der nach lokaler Infektion mit Mykobakterien für eine Verbreitung der Erreger innerhalb der Lunge sorgt.

Husten ist jedoch nicht nur für die Verbreitung der Erreger innerhalb der Lunge verantwortlich. Auch für die Verbreitung von Mensch zu Mensch ist Husten der bedeutsamste Übertragungsmodus (siehe 1.4.1.Übertragungswege).

1.3.1.2. Gewichtsverlust

Nach einer weit verbreiteten Definition sind ungewollte Gewichtsabnahmen von über 5% des Körpergewichtes bei normalem Ausgangsgewicht im Verlaufe von 6 bis 12 Monaten klärungsbedürftig (167). Als pathophysiologischer Vorgang ist hier insbesondere der erhöhte Energiebedarf durch eine chronische Infektion zu nennen. Als Beispiel benötigt eine Erhöhung der Körpertemperatur um 1°C etwa 10-13% mehr Energie (168).

1.3.1.3. Hämoptysen

Als Hämoptysen wird das Aushusten von Blut aus den Atemwegen bezeichnet. Der Anteil kann stark variieren. So kann es lediglich zu Blutbeimengungen im Sputum (Hämoptyse) als auch zu einem massiven „Blutsturz“ (Hämoptoe) kommen. Pathophysiologisch liegt Hämoptysen eine Reizung und Schädigung der Bronchialschleimhaut und deren Gefäßen zugrunde.

1.3.1.4. Fieber

Fieber wird als Erhöhung der Körperkerntemperatur durch pyrogene Botenstoffe definiert. Eine Einheitliche Temperaturgrenze ab der man von Fieber spricht, gibt es nicht. Verschiedene Quellen beschreiben Bereiche über 37,2 °C (Grad Celsius) (morgens) oder 37,7 °C (nachmittags) bis 38,3 °C als Fieber (100, 177). Fieber kann eine Vielzahl von Ursachen haben, z. B. infektiöse Erkrankungen, eine

zentrale Fehlregulation oder bösartigen Erkrankungen als Teil der B-Symptomatik (177).

1.3.1.5. Nachtschweiß

Nachtschweiß gehört zu den unspezifischen Symptomen von Infektionserkrankungen, Neoplasien und Autoimmunerkrankungen (177). Gleichzeitig gilt Nachtschweiß als typisches Tuberkulosesymptom.

1.3.1.6. Dyspnoe

Eine weit verbreitete Definition von Dyspnoe beschreibt sie als bewusst wahrgenommene und als unangenehm empfundene Atmung (41).

Im Falle der Tuberkulose kann eine Ventilationsstörung durch Kompression von Bronchien aufgrund einer Lymphknotenschwellung oder eines Pleuraergusses auftreten. Verteilungs- und Diffusionsstörungen mit Rechts-links-Shunt können bei ausgeprägter Infiltration im Sinne einer tuberkulösen Pneumonie auftreten (51, 123).

Bei schweren Verläufen kann eine Lungentuberkulose zum Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Adult Respiratory Distress Syndrome - ARDS) führen.

1.3.1.7. Brustschmerzen

Thoraxschmerzen gehören zu den unspezifischen Symptomen vieler Thoraxerkrankungen. Grundsätzlich können sie von allen thorakalen Organsystemen, wie Herz, Pleura und Lunge, Speiseröhre und großen Gefäßen ausgelöst werden. Außerdem kommen knöcherne oder muskuläre Affektionen in Frage (42).

Im Falle der Lungentuberkulose können Schmerzen im Thorax bei Beteiligung der Pleura mit begleitender Pleuritis auftreten (51, 95, 123).

1.3.1.8. Auskultationsbefund

Ein auffälliger Auskultationsbefund wird in Lehrbüchern als möglicher Hinweis auf eine Lungentuberkulose genannt. In unterschiedlichen Quellen werden eine Reihe verschiedener Befunde genannt, die bei Tuberkuloseinfektionen der Lunge auftreten können. Hierzu zählen unspezifische Befunde wie „inspiratorische Rasselgeräusche“, „Giemen“ oder „feuchte Nebengeräusche“ aber auch Befunde wie „Kavernenjuchzen“ oder ein „amphorisches Atemgeräusch“ über großen

Kavernen können zu hören sein (51, 92, 123). Die Terminologie ist hier nicht eindeutig.

Die Auskultation zählt bei der Lungentuberkulose nicht zu den wegweisenden diagnostischen Mitteln, gehört jedoch bei Erkrankungen des Respirationstraktes zur Standarduntersuchung.

1.3.2. Radiologische und andere bildgebende Verfahren

Radiologische Verfahren zur Diagnosestellung einer Tuberkulose oder zum Screening bestimmter Gruppen (siehe 1.1.9. Aktive und passive Fallfindung), gehören in den sogenannten (sog.) entwickelten Ländern zum Standard.

In der Falldefinition des RKI zur Tuberkulose ist die radiologische Diagnostik nicht als eigenes diagnostisches Kriterium aufgeführt. Als auffälliger Organbefund im Sinne eines klinischen Gesamtbildes wird dort ein auffälliger Röntgenthoraxbefund genannt (57).

1.3.2.1 Röntgen des Thorax

Die Röntgenuntersuchung des Thorax nimmt vor allem beim Screening und bei der Diagnostik von Symptomen im Respirationstrakt einen hohen Stellenwert ein (124, 150). In der Regel wird eine Röntgenaufnahme des Thorax im Stehen im posterior-anterioren Strahlengang durchgeführt.

Als Befunde bei einer Primärtuberkulose (sogenannte „spezifische Befunde“) können ein verkalktes Granulom (Ghon-Herd) oder ein Granulom mit gleichzeitig verkalktem Hiluslymphknoten (Ranke-Komplex) auffallen (61).

Als Befunde in Röntgen-Thorax-Untersuchungen, die in Lehrbüchern typischerweise beschrieben werden, gelten vor allem Veränderungen im Oberlappen oder im apikalen Unterlappensegment. Ein Grund für die dortige Ansiedelung des aeroben Bakteriums könnte auf die gute Belüftung der oberen Lungenanteile bei gleichzeitig entsprechend geringerer Perfusion zurückzuführen sein (61, 97).

Eine postprimäre Lungentuberkulose kann sich in der Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax durchaus vielfältig darstellen. Häufig liegen gleichzeitig exsudative, „produktive“ (= scharf konturierte, polyedrische Fleckschatten, die teilweise verkalkt sind), kavernöse und fibrozirrhatische Veränderungen vor (106). Konkrete Zeichen in der Bildgebung können von Infiltraten über Kavernen bis hin zur miliaren Streuung reichen.

1.3.2.2. CT des Thorax

Die Computertomographie (CT) gehört laut Leitlinie nicht zur Standarddiagnostik der Lungentuberkulose. In der Erstdiagnostik und für Verlaufskontrollen sind CT-Untersuchungen jedoch oft indiziert, wenngleich die Literatur keine genauen Indikationen nennt.

Bei den TB-Zeichen in der CT des Thorax kann es sich um eine mediastinale Lymphknotenvergrößerung, um Zeichen einer Pleuraschwarte und eines Ergusses im Falle einer Pleuritis sowie um verstreute, knötchenartige Flecken mit zentrilobulärem Teilungsmuster, der an einen Baum in Knospung erinnert („Tree-in-bud“-Zeichen) handeln (52, 95, 98, 166). Das Tree-in-bud-Zeichen ist typisch; von einem pathognomonischen Befund kann jedoch grundsätzlich nicht gesprochen werden (97, 124).

Kleine Kavernen werden von der CT-Untersuchung eher erfasst. Ebenso kann ein Tree-in-bud-Phänomen nur in der CT nachgewiesen werden (107).

Die CT-Untersuchung dient grundsätzlich auch dazu, viele Differenzialdiagnosen auszuschließen bzw. dazu, unklare Befunde aus der RTU zu interpretieren. Dazu gehören insbesondere die Lobärpneumonie, eine chronische Pilzinfektion der Lunge, die Sarkoidose und die malignen Erkrankungen der Lunge. Eine Übersicht über radiologische Befunde, deren klinisches Korrelat und häufige Differentialdiagnosen gibt Tabelle 35 (im Anhang).

Wenn möglich, sollen strahlenarme „low-dose“-Verfahren zum Einsatz kommen (156).

1.3.2.3. Weitere bildgebende Verfahren

Zur weiteren Untersuchung von Pathologien des Thorax eignet sich häufig die nicht-invasive und kurzfristig verfügbare Methode der Ultraschalluntersuchung, mit der sich thoraxwandständige Befunde weiter untersuchen lassen.

Als weitere Schnittbilduntersuchung kommt eine Magnetresonanztomographie-Untersuchung (MRT) der Lunge in Frage.

Die MRT des Thorax gehört nicht zu den Standardverfahren in der Diagnostik der Lungentuberkulose.

Zur Untersuchung und Erfassung von extrapulmonalen Tuberkulosen können sämtliche geeignete bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen, um das betroffene Organsystem zu untersuchen.

1.3.3. Indirekte Nachweismethoden

Zur Messung der Immunreaktion des infizierten Wirtes auf TB-Bakterien stehen der seit langer Zeit bekannte Tuberkulin-Hauttest (THT) sowie der Interferon Gamma Release Essay (IGRA-Test) zur Verfügung. Es wird hier kein direkter Nachweis von Mykobakterien erbracht, stattdessen wird die zelluläre Immunreaktion auf eine Stimulation mit spezifischen Antigenen aus *M. tuberculosis* gemessen. Die gemessene Reaktion des Immunsystems entspricht einer verzögerten Immunreaktion vom Typ IV.

Die Diagnose der LTBI wird mit Hilfe des THT oder IGRA-Test gestellt, man ist sich jedoch bewusst, dass der Nachweis einer *M. tuberculosis*-spezifischen Immunantwort keine Aussage über die Persistenz von Tuberkulosebakterien zulässt.

Die Sensitivität der indirekten Nachweismethoden kann also nur an Patienten mit einer bakteriologisch nachgewiesenen Tuberkulose als Surrogatparameter abgeschätzt werden. Die Spezifität hingegen kann nur aus Studienpopulationen ohne bekannte Exposition gegenüber Tuberkuloseerregern abgeleitet werden (37).

Allein mit den indirekten Verfahren ist keine Unterscheidung zwischen aktiver Tuberkuloseerkrankung und latenter Tuberkuloseinfektion möglich.

In der aktuellen Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter werden die indirekten Verfahren als Mittel zur Ergänzung einer umfassenden Tuberkulosedagnostik eingeordnet, um dem klinisch tätigen Arzt einen Gesamtüberblick über die Befunde und Differenzialdiagnosen zu geben (156).

1.3.3.1. Tuberkulin-Hauttest

Beim Tuberkulin-Hauttest handelt es sich um ein „in-vivo“-Testverfahren, das seit über 100 Jahren verwendet wird.

Beim auch Mantoux-Test genannten Verfahren werden zwei standardisierte Tuberkulineinheiten PPD (purified protein derivative) RT-23 SSI (Statens Serum Institut, Kopenhagen, entsprechend 0,04 µg Tuberkulin) intrakutan in die Innenseite des Unterarms verabreicht. Bei PPD handelt es sich um ein

standardisiertes Präparat, das über 200 verschiedene Antigene von Mykobakterien enthält.

Nach 72 Stunden bis spätestens 7 Tage nach der Injektion wird das Ergebnis durch Ausmessen der entstandenen Induration (nicht Rötung) abgelesen (164). Die Einordnung des Ergebnisses erfolgt anhand der Größe der Induration in Zusammenhang mit dem individuellen Infektionsrisiko des Getesteten (102).

Die gepoolte Spezifität für TB wurde in Meta-Analysen im Vergleich mit IGRA-Tests mit 66-70% angegeben, in nahezu vollständig BCG-geimpften Populationen sogar nur mit 14 % (35, 37, 130, 136). Die Sensitivität stieg jedoch auf 84% bei Evaluation in sog. entwickelten Ländern mit geringer Prävalenz (35).

1.3.3.2. Lymphozytenstimulationstests

Eine andere Möglichkeit, um die Immunreaktion eines Patienten auf TB-Antigene zu testen, stellt das „in-vitro“-Verfahren des IGRA dar.

Bei diesem Verfahren wird Vollblut oder aus Vollblut isolierte T-Lymphozyten des Testkandidaten mit speziellen Antigenen, die so spezifisch wie möglich für TB-Erreger sind (z. B. ESAT-6, CFP-10 und TB 7.7), inkubiert. Diese stimulierenden Antigene fehlen bei BCG und den meisten NTM (31, 37). Die so stimulierten T-Lymphozyten produzieren aufgrund dieses Reizes Interferon-Gamma. Diese Interferon-Gamma produzierenden Lymphozyten (T-SPOT.TB®) bzw. das Interferon-Gamma selbst (QuantiFERON-TB Gold Plus®) werden anschließend gemessen (102).

Die Sensitivität von modernen IGRA, um eine Tuberkuloseinfektion zu erkennen, wird mit etwa 80% angegeben (112). Die Wahrscheinlichkeit, damit eine Progression in eine aktive Tuberkuloseerkrankung vorauszusagen, war in Studien als schlecht eingestuft worden und lag unter 5% (36, 114).

In zwei Meta-Analysen wurde die Sensitivität mit 80% und 81% (Quantiferon) bzw. mit 81% und 88% (T-Spot) angegeben und stieg bei Anwendung in sog. entwickelten Ländern auf 89% (beide Tests). Die Spezifität wurde mit 79% und 99% für den Quantiferon-Test bzw. mit 59% und 86% für den T-Spot-Test berechnet (35, 161).

1.3.4. Mikrobiologische Nachweismethoden

Zur Diagnose einer Tuberkuloseerkrankung wird stets ein direkter Keimnachweis angestrebt. Nicht nur wird mit dem Nachweis von *M. tuberculosis* in der Kultur der

Beweis für vermehrungsfähige Mykobakterien erbracht, sondern er ermöglicht auch eine Resistenztestung gegen Antibiotika.

Zur Diagnostik der Lungentuberkulose werden Keime in Sekreten der Atemwege nachgewiesen, in der Regel aus morgendlichen Sputumproben aus den tiefen Atemwegen oder als gezielt bronchoskopisch gewonnene broncho-alveoläre Lavage aus dem betroffenen Segment.

Sollte eine spontane Sputumgewinnung nicht möglich sein, wird eine Sputuminduktion durch Inhalation von Natriumchlorid (NaCl) 3 - 6% empfohlen.

Sollte auch nach Induktion noch keine Sputumgewinnung möglich sein, soll eine gezielte bronchoskopische Gewinnung durchgeführt werden (156).

1.3.4.1. Mikroskopische Verfahren

Die konventionelle mikroskopische Untersuchung von Atemwegssekreten und Proben aus Punktaten mittels der Ziehl-Neelsen-Färbung galt lange als Standardverfahren in der Diagnostik der Tuberkulose (7). Dieses Verfahren wird seit über 100 Jahren angewandt, um eine Tuberkuloseerkrankung zu diagnostizieren.

Mikroskopische Verfahren zum Nachweis säurefester Stäbchen aus Sputum gehören in vielen, vor allem weniger entwickelten Ländern zur (alleinigen) Standarddiagnostik, da das Verfahren technisch simpel, nicht invasiv und kostengünstig ist (193).

Der mikroskopische Nachweis von Mykobakterien basiert auf der Anfärbung der Keime und auf der abschließenden Beurteilung des Präparates unter dem Mikroskop. Im Falle der verbreiteten Auramin-Färbung werden Mykolsäuren der Zellwand angefärbt und anschließend nach Gegenfärbung unter Ultraviolettstrahlung sichtbar gemacht (144). Bei diesem Nachweisverfahren wird die Keimzahl pro Gesichtsfeld - bei einer festgelegten Vergrößerung - auf Stäbchenbakterien analysiert. Diese Keimzahl wird von „+“ bis „++++“ eingestuft (95).

Die klassische Ziehl-Neelsen-Färbung wird jedoch wegen ihrer vergleichsweise geringen Sensitivität von 20-80% und wegen ihrer eingeschränkten Beurteilbarkeit bei extrapulmonaler TB und Co-Infektionen mit dem „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) zunehmend zugunsten der Fluoreszenzmikroskopie (FM) verlassen (28, 140, 172, 194).

Aufgrund der höheren Sensitivität und aufgrund des schnelleren Vorliegens von Ergebnissen gilt die FM mittlerweile als Standardverfahren zur mikroskopischen Diagnostik von Mykobakterien (65, 101, 125). Für Labore mit hohem Probenaufkommen bietet das Verfahren den großen Vorteil der geringeren Untersuchungszeit (11, 88, 194, 197).

Die WHO empfiehlt seit 2011 den Einsatz von LED-Fluoreszenzmikroskopie für den mikroskopischen Nachweis von *M. tuberculosis* (184).

Bedeutsam für den mikroskopischen Nachweis ist die untere Nachweisgrenze von etwa $0,5-1 \times 10^4$ Bakterien/Milliliter (ml) (5 000 - 10 000 Keime/ml) (95). Materialien mit einer Konzentration von 10^6 Mykobakterien/ml sind meist mikroskopisch positiv. Liegt die Konzentration nur noch bei 10^4 Keimen/ml, wird die Sensitivität mit etwa 60% angegeben.

Ein Ergebnis liegt vergleichsweise schnell vor und ist - abhängig von regionalen Gegebenheiten und der Logistik - in weniger als 24 Stunden verfügbar. Hochkontagiöse Patienten können mit diesem Verfahren somit schnell identifiziert werden (102).

1.3.4.2. Kulturelle Verfahren

Der kulturelle Nachweis von TB-Bakterien wird in vielen Studien als Goldstandard zur Diagnose einer aktiven Tuberkuloseerkrankung betrachtet (1, 65, 76, 89, 101, 156).

Die kulturelle Anzucht ist das einzige Verfahren, mit dem vermehrungsfähige Bakterien nachgewiesen werden können.

Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter empfiehlt, die kulturelle Anzucht von Mykobakterien mit einer Flüssig- und zwei Festkulturen durchzuführen (156).

Nach der Dekontamination von anderen Atemwegskeimen erfolgt die Inkubation der Medien bei 35-37 °C für bis zu 6 bis 8 Wochen. Durch Indikatoren wird in den Flüssigkulturmedien ein Wachstum von Mykobakterien angezeigt und halbautomatisiert ausgewertet (145).

Der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis* in Flüssigmedien ist die sensitivste Methode. Die Kombination von Fest- und Flüssigmedien erbrachte in Meta-Analysen eine Sensitivität von bis zu 89,7% (32).

Unbestritten ist die Kultur derzeit das zuverlässigste Mittel, um eine aktive Tuberkulose nachzuweisen. Für die Flüssigmedien werden untere

Nachweisgrenzen von etwa 10^1 bis 10^2 Keimen/ml angegeben; feste Medien benötigen etwa 10^2 bis 10^3 Keime/ml, um ein positives Ergebnis in der Kultur zu zeigen (95).

Aufgrund der dichten Zellhülle und der damit verbundenen schlechten Diffusionseigenschaften für Nährstoffe ist die Zellteilungsrate sehr gering (siehe 1.1.3. Die Tuberkuloseerreger). Im Regelfall ist mit einem positiven Ergebnis nach ein bis drei Wochen zu rechnen, in Extremfällen mit geringer Keimzahl jedoch erst nach bis zu 12 Wochen (156).

Aufgrund der langsamen Zellteilungsrate ist das Kulturergebnis meist das späteste diagnostische Mittel, das dem klinisch tätigen Arzt vorliegt. In Vergleichsstudien werden die durchschnittlichen Zeiten bis zum positiven Umschlag der Kulturen mit etwa 12 bis 34 Tagen angegeben (29, 137, 147, 198).

Aus diesen Tatsachen ergibt sich eine starke Verzögerung der dringend benötigten Befunde zur Einschätzung der Ansteckungsfähigkeit von TB-Patienten.

1.3.4.3. Molekulargenetische Verfahren

Das Genom von *M. tuberculosis* besteht aus 4 043 Genen, die gemeinsam 3 993 Proteine codieren. Ein großer Teil der Gene ist für den Aufbau und Metabolismus der Zellwand zuständig (126). Mitte 2012 hatten zwei Drittel der Länder mit hohem Tuberkuloseaufkommen die „Polymerase Chain Reaction“ (PCR) in ihre nationalen Leitlinien eingebunden (109).

Bei diesem Verfahren wird mittels Polymerase-Kettenreaktion die DNS von Bakterien vervielfältigt und schließlich nachgewiesen (153).

Ein Testergebnis kann je nach Methode mit modernen Systemen innerhalb von 2 Stunden vorliegen (163).

Ist das untersuchte Material mikroskopisch positiv, hat die Analyse mittels PCR für gewöhnlich eine Sensitivität von annähernd 100%. Bei mikroskopisch negativen Materialien liegt die Sensitivität bei etwa 80-90% (145).

In einem von der WHO durchgeführten Review konnte eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 99% nachgewiesen werden, wenn das Verfahren als Ersatz für die Sputum-Mikroskopie zum Nachweis einer Lungentuberkulose eingesetzt wurde. Als Referenzstandard wurden Fest- und Flüssigkulturen eingesetzt (188).

In einer Studie wurde für das Cepheid Gene Xpert MTB/RIF®-Kit, das von der WHO empfohlen wird, eine untere Nachweisgrenze von 131 Keime/ml Sputum angegeben (70).

Eine Besonderheit des molekulargenetischen Nachweises ist die Möglichkeit, spezielle Resistenzgene anzuzeigen. Dabei werden Gene identifiziert, die für Resistenzmechanismen gegen Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol oder Fluorchinolone verantwortlich sind. Für Rifampicin ist der Test am empfindlichsten, da in 95% der Fälle die Mutation in einem einzigen Genabschnitt (Gen, das für die Beta-Untereinheit der Ribonukleinsäure-Polymerase codiert) liegt (rpoB-Gen) (102).

	Fluoreszenzmikroskopie	Fest- und Flüssigkultur	PCR
untere Nachweisgrenze	5 000 - 10 000 Keime/ml	10 - 1 000 Keime/ml	ca. 130 Keime/ml

Tabelle 2 – untere Nachweisgrenzen der mikrobiologischen Verfahren zur Diagnose von Tuberkulose

1.3.5. Histologische Nachweismethoden

Bei klinischer Abklärung von unklaren Raumforderungen oder Prozessen wird häufig auch eine Tuberkulose in den Differenzialdiagnosen berücksichtigt. Im Rahmen von histologischen Gewebeuntersuchungen durch den Pathologen kann oft ein Nachweis von Entzündungsreaktionen durch Mykobakterien erfolgen.

Granulomatöse Entzündungen mit exsudativ-käsiger Reaktion werden durch die relativ typische Reaktion des Immunsystems auf das Eindringen von *M. tuberculosis* verursacht (146).

1.4. Kontagiosität und Schutzmaßnahmen

Die große Tuberkuloseepidemie des 19. Jahrhunderts in Europa stellte die damaligen Ärzte und Naturforscher vor ein Rätsel. Zwar waren Theorien über die Kausalität von Infektion und Erkrankung durch Mikroorganismen bekannt, bei der Tuberkulose (damals auch „Phthisis“ oder „Schwindsucht“ genannt) wurde jedoch oft von „spontan Erkrankten“ gesprochen.

In seiner Rede vor der „Physiologischen Gesellschaft zu Berlin“ am 24. März 1882 ordnete Robert Koch die Tuberkulose eindeutig den Infektionserkrankungen zu und fasste die bis dahin vielen Erkrankungen von „Phthise“ zu einer einzigen Erkrankung zusammen (90).

In seiner Einleitung bezog sich Koch auf die von Franz Tappeiner durchgeführten Inhalationsversuche, die im „Amtlichen Bericht der 50. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte“ publiziert wurden (Originalauszug der Rede im Anhang (siehe im Anhang 8.1. Texte)).

1.4.1. Übertragungswege

Das größte Erregerreservoir der Tuberkulose ist der Mensch. Der übliche Übertragungsmodus erfolgt von Mensch zu Mensch über die Inhalation erregerhaltiger Aerosole. Einzelfälle, in denen Übertragungen vom Tier auf den Menschen oder umgekehrt erfolgten, sind beschrieben worden (158, 171, 176). Diese Fälle können aber mit Sicherheit als Ausnahmen gelten und die Mensch-zu-Mensch-Übertragung als Hauptursache für eine Infektion angenommen werden.

Eine Untersuchung zeigte, dass bei normaler Atmung von mikroskopisch positiven Patienten keine infektiösen Aerosole verbreitet werden; somit scheint es sich bei normaler Atmung um keinen Übertragungsmodus der Tuberkulose zu handeln (84).

Beim Husten, Sprechen oder Singen werden unter anderem Tröpfchenkerne (nach Verdunstung verbleibende Anteile von respiratorischem Sekret im Durchmesser von 5-10 Mikrometer (μm)) freigesetzt, die sich im Raum über mehrere Meter verbreiten können, über lange Zeit in der Luft verbleiben und kaum sedimentieren (53, 55).

Aufgrund des geringen Durchmessers und ihrer Fähigkeit, in der Luft zu schweben, gelangen die Tröpfchenkerne nach Inhalation bis in die tiefsten Atemwege, die Alveolen.

Mit einem Hustenstoß werden bis zu 3 000 infektiöse Tröpfchenkerne in die Raumluft abgegeben (127). Um eine Primärinfektion auszulösen, genügen wahrscheinlich etwa 10 Mykobakterien (53, 81).

Ist das erregerhaltige Material einmal sedimentiert, ist es theoretisch auch weiterhin bis zu einigen Monaten lang kontagiös (90).

Um eine aerogene Übertragung auszulösen, muss das einmal sedimentierte, kontagiöse Material jedoch in eine lungengängige Form überführt werden. Daher wird die Infektionsgefahr von einmal sedimentierten Keimen als gering eingestuft,

da eine erneute Bildung von lungengängigen Aerosolen sehr unwahrscheinlich ist (91, 199).

Eine Übertragung über Kontakt nach einer Nadelstichverletzung ist theoretisch möglich, aus epidemiologischer Sicht stellt dies jedoch keinen relevanten Übertragungsweg dar (37, 79, 85, 127).

Abgesehen davon müssen Urin, Eiter, Menstruationsblut und sämtliche andere Sekrete aus betroffenen Organen als potentiell kontagiös betrachtet werden (53).

Ein weiterer Übertragungsmodus erfolgt über kontaminierte Lebensmittel, wenngleich dieser Infektionsweg seit Einführung der Pasteurisierung und seit der nahezu vollständigen Ausrottung der Rindertuberkulose in Europa sehr selten geworden ist. Im Jahr 2019 wurden 52 Fälle von *M. bovis* in Deutschland gemeldet. Bei diesen ist jedoch eher von einer Übertragung über engen Kontakt zu Rindern auszugehen als von einer Übertragung über Lebensmittel (18, 53).

1.4.2. Kontagiosität und Infektionsrisiko

Nach der Definition des RKI im Bericht über die Epidemiologie der Tuberkulose von 2019 wird die Tuberkuloseerkrankung als sogenannte „offene“ Lungentuberkulose eingestuft, wenn sich im Sputum oder anderen respiratorischen Materialien des Patienten TB-Komplex-Erreger nachweisen lassen. Hierbei ist es unerheblich, ob sich Tuberkulosebakterien im Atemwegssekret des Patienten mikroskopisch oder lediglich kulturell nachweisen lassen (13).

Mit einem Anteil von 82,4% machte die nach dieser Definition „offene“ und damit potentiell hoch ansteckende Form im Jahr 2019 in Deutschland den größten Teil der Lungentuberkulosen aus. Von diesen Patienten waren 47,6% mikroskopisch „offen“. Bei 17,6% der Patienten mit einer Lungentuberkulose lag eine „geschlossene“ Form vor. Wie auch in den Jahren zuvor war die Inzidenz der „offenen“ Form (3,4 pro 100 000 Einwohner) deutlich höher als die der „geschlossenen“ Form (0,7 pro 100 000 Einwohner) (19).

Durch die mikroskopische Sputumuntersuchung können Patienten mit hoher Ansteckungsfähigkeit relativ schnell erkannt werden (156). Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass etwa 13% bis 30% der Übertragungen von einem Indexpatienten ausgehen, der selbst nur kulturell positiv ist (9, 127, 170).

Die Ansteckungsfähigkeit über den aerogenen Übertragungsweg ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Dies sind die Dauer des Kontaktes, die

Bedingungen des Zusammentreffens (geschlossener oder offener Raum, Größe und Luftwechselfrequenz des Raumes), die Menge der freigesetzten Keime, die Intensität des Kontaktes, die Wahrscheinlichkeit der Aerosolbildung und die Empfänglichkeit der Kontaktperson (82, 127, 199).

Zurzeit wird davon ausgegangen, dass etwa 8 Stunden Kontakt zu einem Patienten, der als pulmonal „offen“ und mikroskopisch positiv eingestuft wird, in einem geschlossenen Raum bestehen muss, um eine Übertragung zu ermöglichen. Die zugrundeliegende Datenlage ist jedoch sehr eingeschränkt. Veröffentlichungen, die sich mit der Expositionszeit gegenüber kontagiösen Patienten beschäftigen, basieren meist auf Umgebungsuntersuchungen im Rahmen von Langstrecken-Flugreisen. Hier kann die Expositionszeit sehr genau angegeben werden und eine Zurückverfolgung der exponierten Personen ist meist möglich.

Die Veröffentlichung, auf der die 8-Stunden-Empfehlung basiert, stammt aus dem Jahre 1996 und untersuchte Passagiere eines Langstreckenfluges in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) mittels THT-Konversion. Bei diesem Langstreckenflug befand sich ein hochkontagiöser Patient unter den Passagieren. Dies ist aus heutiger Sicht keine sehr aussagekräftige Studie (87).

Eine ähnliche Untersuchung in Neuseeland aus dem Jahre 2001 ergab keine aussagekräftigen Ergebnisse zur Übertragung von *M. tuberculosis* bei 238 Kontaktpersonen auf zwei Langstreckenflügen (179).

Es existieren einige Fallberichte zur Übertragung von Tuberkulose in geschlossenen Transportmitteln. In diesen Berichten konnte jedoch keine Expositionszeit angegeben werden, die eine Übertragung wahrscheinlich macht (38, 72, 78, 135, 151, 196).

In den aktuellen britischen Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wird unter „engem Kontakt“ ein wiederholter, verlängerter oder intensiver Kontakt zu einem kontagiösen TB-Patienten verstanden. Dies betrifft etwa Haushaltskontakte oder Kontakte aufgrund einer Partnerschaft (138). Eine konkrete Zeitspanne wird nicht genannt.

War bei dem Indexpatienten lediglich ein kultureller Nachweis von Mykobakterien möglich, wird eine Kontaktzeit in einem geschlossenen Raum von 40 Stunden als hohes Infektionsrisiko angegeben. Die dieser Empfehlung zugrunde liegende Studie hatte den Begriff „enger Kontakt“ als Kontakt über 40 bis 100 Stunden in den 3 Monaten vor der Diagnose definiert (8).

1.4.3. Umgang mit kontagiösen Patienten

Patienten mit einer „offenen“ Lungentuberkulose gelten als kontagiös, während die Infektiosität von weiteren Faktoren auf Seiten des Überträgers und des Empfängers abhängt.

Das deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose hat mit seinen Empfehlungen zur Infektionsprävention von 2012 Handlungsempfehlungen für die Durchführung von Hygienemaßnahmen herausgegeben, außerdem regelt das IfSG in den § 28-31 den Umgang mit kontagiösen Kranken.

Grundsätzlich sollen nur Patienten mit „offenen“ Lungentuberkulosen isoliert werden. Bei Patienten mit extrapulmonalen Tuberkulosen, bei denen keine Maßnahmen durchgeführt werden, die eine Aerosolbindung fördern (siehe 1.4.1.Übertragungswege), ist keine Isolation erforderlich.

Die Dauer der Isolation soll solange aufrechterhalten werden, bis drei aufeinanderfolgende Sputen negative Ergebnisse in der Mikroskopie ergeben. Diese Befunde sollen in Bezug zum Therapieverlauf gesetzt werden, der anhand von klinischen Befunden und radiologischen Verlaufskontrollen beurteilt wird (199).

Bei einem durchschnittlichen Erkrankungsverlauf wird der Isolationszeitraum unter Therapie mit etwa 21 Tagen angegeben. Letztendlich soll die Entscheidung über die Aufhebung von Isolationsmaßnahmen aber immer individuell getroffen werden (199).

Der Gesetzgeber hat die Gesundheitsbehörden damit zu enormen Einschränkungen der Grundrechte der Patienten bevollmächtigt. So kann unter anderem eine Unterbringung in Krankenhäusern oder anderen Einrichtungen zum Zwecke der Absonderung (Isolation) angeordnet werden (Quarantäne).

Neben den Landesgesetzen der sog. „Psychisch-Kranken-Gesetze“ (PsychKG) ist das IfSG das einzige Gesetz, das die Grundrechte des Einzelnen auf so weitreichende Weise einschränkt.

1.4.4. Schutzmaßnahmen im klinischen Umfeld nach den Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) für Deutschland

In Deutschland wird eine Therapie meist im stationären Umfeld eingeleitet. Der Anteil von Patienten, der sich zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung in stationärer Behandlung befanden, lag im Jahr 2019 bei 89,3% (20). In der

aktuellen deutschen Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter sind Indikationen für eine stationäre Aufnahme ins Krankenhaus genannt (156).

Als beste und effektivste Schutzmaßnahme vor der Ausbreitung einer Infektion wird die schnelle Diagnosestellung mit rascher Einleitung einer Therapie unter räumlicher Isolierung angegeben. Erst im Anschluss folgen technische und persönliche Schutzmaßnahmen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und der geringen Studienlage in Deutschland ist die Bewertung der Wirksamkeit einzelner Hygienemaßnahmen schwierig.

1.4.4.1 Maßnahmen des Erkrankten

Grundsätzlich sollte der Erkrankte auf seine Ansteckungsfähigkeit gegenüber anderen Personen hingewiesen und entsprechend über persönliche Hygienemaßnahmen aufgeklärt werden. Hierzu gehört das Tragen eines Mund-Nase-Schutzes (zertifiziert nach dem Deutschen Institut für Normung e.V. Europäische Norm (DIN EN) 14683) (63) bei Verlassen des Zimmers oder bei Anwesenheit von Besuchern oder Personal im Zimmer, sowie das hygienische Husten. Hierdurch wird eine Abgabe von Aerosolen in die Umgebung effektiv verringert. Außerdem sollte der Patient die hygienische Händedesinfektion durchführen.

1.4.4.2. Maßnahmen von Personal und Besuchern

Bei Aufenthalt im selben Raum sollten Personal und Besucher eine partikelfiltrierende Halbmaske des Typ FFP2 (filtering face piece) nach DIN EN 149 tragen. Diese Masken müssen Partikel mit einem Durchmesser von 0,6 µm und mehr filtern und dürfen eine Gesamtleckage von 11% nicht überschreiten (139).

Das Tragen von Schutzkittel und Handschuhen ist nur bei engem Patientenkontakt (z. B. bei Hilfeleistungen bei der Körperpflege, bei Unterstützung der Mobilisation oder bei körperlichen Untersuchungen) oder bei gesteigerter Gefahr der Aerosolbildung (z. B. Bronchoskopie, endotracheales Absaugen oder Intubation) erforderlich.

1.5. Umgebungsuntersuchungen

Umgebungsuntersuchungen sollen die Weiterverbreitung einer Erkrankung unterbrechen. Hierzu soll die Infektionsquelle des Indexpatienten schnellstmöglich identifiziert werden.

Wird bei einer infizierten Kontaktperson die Infektion schnell erkannt, kann eine Chemoprophylaxe ausreichend sein, um eine Erkrankung zu verhindern. Demnach ist es nötig, kontagiöse Patienten schnellstmöglich zu identifizieren, um Infektionsketten zu unterbrechen. Nach derzeitigem Stand, muss hierbei auf das Vorliegen von mikrobiologischen Befunden gewartet werden. Die Verzögerung der Durchführung von Kontaktnachverfolgungen kann die Zahl der unerkannten Infektionen deutlich erhöhen.

Empfehlungen zu Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulosefällen wurden vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose herausgegeben und im Jahr 2011 veröffentlicht (37).

Eine Übersicht über Personengruppen, die ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, gibt Tabelle 34 (im Anhang).

1.6. Problem

Zur Diagnosestellung der Tuberkuloseerkrankung stehen verschiedene diagnostische Mittel zur Verfügung. Sie liefern dem klinisch tätigen Arzt eine Reihe von Befunden, die anschließend in einem Gesamtzusammenhang interpretiert werden müssen. Die Stellung der Indikation zur Behandlung, unter Einbeziehung einer Vielzahl von Differenzialdiagnosen, wird auf Grundlage dieser Befunde getroffen.

Nach den Empfehlungen des DZK sind bei ausreichendem Erkrankungsverdacht Isolationsmaßnahmen aufrechtzuerhalten, bis mikrobiologische Ergebnisse eine Ansteckungsfähigkeit ausschließen (199).

Die Umsetzung dieser Empfehlung erweist sich im klinischen Alltag jedoch als schwierig. Zunächst muss die Entscheidung zur Isolation eines Patienten in der Aufnahmesituation rein klinisch getroffen werden, da initial noch keine mikrobiologischen Ergebnisse vorliegen.

Die Einleitung von Isolations- und speziellen Hygienemaßnahmen bedeutet sowohl für die Patienten als auch für das ärztliche und pflegerische Personal einen deutlich gesteigerten Arbeitsaufwand. Gesonderte personelle, bauliche, organisatorische und hygienische Maßnahmen stellen hierbei einen nicht unerheblichen Kostenfaktor dar, und können den Patienten unter Umständen gefährden.

Auch in dieser frühen Phase des Klinikaufenthaltes ist eine Bildung von Aerosolen zumeist nicht zu vermeiden bzw. muss in gewissen Situationen (z. B. zur Gewinnung von Sputum) sogar induziert werden.

Die ersten Ergebnisse einer mikroskopischen Sputumuntersuchung sind theoretisch in wenigen Stunden verfügbar, sind jedoch stark davon abhängig, ob der Patient in der Lage ist, ausreichend und untersuchbares Sputum abzugeben. Weiterhin hängt die Diagnoseschnelligkeit von der Verfügbarkeit eines mikrobiologischen Labors vor Ort und von dessen Arbeitszeiten ab. Müssen Proben, wie es häufig notwendig ist, zunächst versandt werden, kann es bis zur endgültigen mikroskopischen Diagnose der ersten Sputumprobe einige Tage dauern.

Werden ansteckende Patienten nicht bereits bei der Aufnahme als solche identifiziert und isoliert, so dauert es von der Aufnahme bis zur Isolation durchschnittlich 3,3 Tage, wie eine Studie herausfand. In diesen 3,3 Tagen waren durchschnittlich 41 Personen des Krankenhauspersonals gegenüber dem Patienten exponiert (86).

Patienten mit einer Tuberkulose und unspezifischen Symptomen werden im Gesundheitssystem häufig nicht frühzeitig erkannt. Eine chinesische Studie fand heraus, dass im Mittel 50,3 Tage bis zur endgültigen Diagnose vergehen (117).

Bei symptomatischen Patienten vergehen durchschnittlich 30 Tage vom Auftreten der Symptome bis zur ersten medizinischen Konsultation, wie eine thailändische Studie zeigte (143).

Selbstverständlich basieren diese Erhebungen auf den Grundsätzen von unterschiedlichen Gesundheitssystemen, jedoch zeigen diese Daten auch, dass selbst in Hochinzidenzländern mit entsprechend erfahrenen Ärzten die Diagnosestellung viel Zeit in Anspruch nimmt.

Die Tuberkuloseerkrankung zeigt häufig ein uneinheitliches klinisches Bild mit unspezifischen Symptomen. Erkrankten selbst und konsultierten Ärzten wird die Aufdeckung einer Erkrankung somit nicht einfach gemacht, da eine Vielzahl von Erkrankungen als Differenzialdiagnosen in Frage kommen. Vor dem Hintergrund einer alternden Bevölkerung und einer zunehmenden Polypharmazie sind entsprechende Symptome immer schwieriger zu interpretieren.

Außerdem ist die Diagnostik einer Tuberkuloseerkrankung im Niedriginzidenzland Deutschland für Ärzte außerhalb von Schwerpunktkliniken zur Seltenheit geworden.

Eine Untersuchung aus den USA zeigte, dass bis zu 92-mal so viele Patienten mit Diagnosekriterien einer Tuberkulose isoliert werden wie nötig gewesen wäre (160). Solch eine enorme „Überisolation“ bedeutet wiederum einen enormen Arbeits- und Kostenaufwand.

Sowohl Unter- als auch Überdiagnose von Tuberkuloseerkrankungen haben im Klinikalltag negative Konsequenzen.

Das DZK weist in seiner Empfehlung für Hygienemaßnahmen darauf hin, dass „die schnelle Diagnose (...) und adäquate Hygienemaßnahmen“ für die Infektionsprävention von besonderer Bedeutung sind (199).

Eine rasche Identifikation von kontagiösen Patienten ist somit für die Prävention der weiteren Verbreitung und für die Unterbrechung der Infektionskette entscheidend.

Kontagiöse Patienten im präklinischen Setting, z. B. Patienten, die sich in Notfallaufnahmen oder Praxen vorstellen müssen schnellstmöglich identifiziert werden um das Personal und andere Patienten vor Ansteckung zu schützen.

Das Infektionsrisiko von medizinischem Personal im stationären und ambulanten Setting ist, aufgrund des engen Kontaktes mit den Erkrankten, erhöht.

In diesem Zusammenhang ist ebenso das Personal von Notfalldiensten und Krankentransporten zu nennen. Für dieses besteht zwar zumeist keine lange Expositionsdauer, jedoch ist zeitweise ein intensiver Kontakt nicht auszuschließen (z. B. Reanimation, Rettungsgriffe, Atemwegsmanagement).

Die klinische Ausprägung und die ausgeschiedene Keimzahl sowie die damit verbundene Indikation zur Therapie stellen stets ein Kontinuum dar. Der diagnostische Prozess gibt einige kurze Einblicke in den Verlauf von Infektion und Erkrankung (siehe Abbildung 2). Im klinischen Alltag werden auf Basis des aktuellen Standes der Wissenschaft Cut-off-Werte definiert, die jedoch dem dynamischen Verlauf von Infektion und Erkrankung nicht immer Rechnung tragen. Zu welchen genauen Zeitpunkten der Erkrankung tatsächlich eine relevante Ansteckungsgefahr besteht, ist nicht eindeutig geklärt (siehe 2.2. Prädiktion der Kontagiosität).

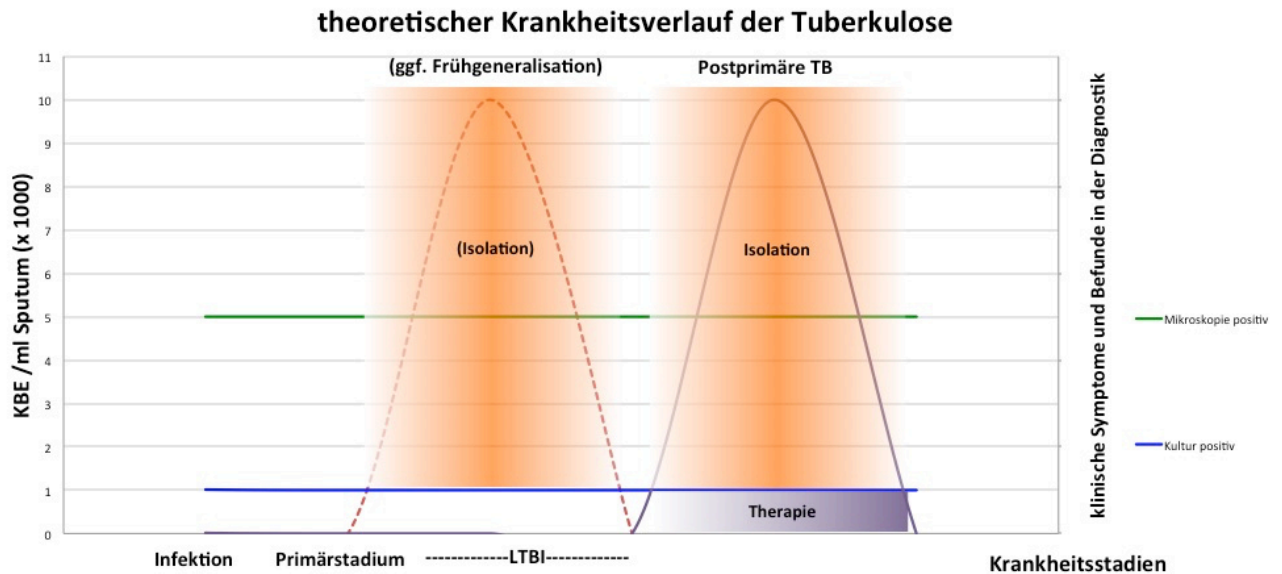


Abbildung 2 - Theoretischer Krankheitsverlauf der Tuberkulose und Stadien der Isolation im stationären Alltag

Nach Durchsicht von Literatur und Studienergebnissen ist der Bedarf an Untersuchungen über die Kontagiosität der Tuberkulose groß. Besonders die Studien zu Kontaktzeiten mit kontagiösen Patienten sind unter heutigen Gesichtspunkten veraltet. Wie lange die kumulative Expositionsdauer gegenüber einem hoch oder schwach kontagiösen Patienten tatsächlich „sein darf“, ist also nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Somit ist die Definition eines „engen Kontaktes“ in Bezug auf die Umgebungsuntersuchung infrage zu stellen.

Obwohl im Laufe von vielen Jahren Faktoren für ein Infektions- und Erkrankungsrisiko identifiziert wurden, bestehen nach wie vor große Wissenslücken über die Faktoren, die tatsächlich zu einer Erkrankung führen und jene, die eine Erkrankung verhindern.

1.7. Prädiktion der Kontagiosität Anhand des Nachweises säurefester Stäbchen

Die Vorhersage des Nachweises säurefester Stäbchen als ein Hinweis auf die Kontagiosität bei Tuberkulosepatienten hatte in den vergangenen Jahrzehnten keinen herausragenden Platz in der klinischen Forschung. Wenige Studien beschäftigten sich mit diesem Thema oder mit klinischen Zeichen für eine Tuberkuloseerkrankung (10, 181).

In einer dieser Arbeiten konnten Faktoren wie Fieber, Oberlappenkonsolidierung, ein positiver THT oder TB-typische Symptome als Faktoren identifiziert werden, die auf eine positive TB-Kultur hinweisen (181).

In Bezug auf die Kontagiosität scheint die Abwesenheit von Kavernen in der RTU ein voraussagekräftiger Parameter für eine frühere Sputumkonversion zu sein. Es scheint, als könnten Patienten ohne Kavernen in der RTU früher aus der Isolation entlassen werden als andere (77).

Laut den aktuellen Leitlinien des „Centers for Disease Control and Prevention“ zu den Umgebungsuntersuchungen sind Patienten mit einer Kaverne in der RTU eher als kontagiös einzustufen. Dies sei ein unabhängiger Prädiktor (26).

Insgesamt kann der Forschungsstand zur Vorhersage des Nachweises säurefester Stäbchen bei Lungentuberkulose als schlecht bezeichnet werden. Nur wenige Arbeiten beschäftigen sich konkret mit diesem Thema, mit eingeschränkter Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Eine zuverlässige Aussage über die Keimlast im Sputum in den verschiedenen Krankheitsstadien einer Lungentuberkulose ist aktuell sehr schwer möglich.

Bislang liegen zur Prädiktion des Nachweises säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität keine Daten vor.

1.8. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung

Angeichts des aktuellen Forschungsstandes zur Vorhersage der Keimlast und somit der Ansteckungsfähigkeit und uneinheitlicher Umsetzung von Isolationsmaßnahmen im Klinikalltag mit gleichzeitig dringender Notwendigkeit der Isolation ansteckender Patienten bereits beim Erstkontakt, ist eine Untersuchung von einfach zu erhebenden Befunden zur Einordnung der Isolationspflichtigkeit dringend nötig.

Daher ist es Ziel dieser Arbeit, anamnestische, radiologische und klinische Kriterien zu finden, die die Kontagiosität einer pulmonalen Tuberkulose (pTB) und damit die Notwendigkeit einer Isolation bei Aufnahme ins Krankenhaus zuverlässig vorhersagen zu können. Außerdem sollen die Eigenschaften von Tuberkuloseerkrankten dargestellt werden, die für Patienten im deutschen Gesundheitssystem repräsentativ sind, um klinisch tätigen Ärzten aufzuzeigen, welche Symptome und Untersuchungsergebnisse bei pTB Patienten häufig sind.

Dabei sollen im Schwerpunkt folgende Fragen beantwortet werden:

- *Wie häufig sind auffällige Befunde in Anamnese und Untersuchung bei Patienten mit einer Lungentuberkulose?*
- *Wie häufig sind im Röntgen und CT Befunde bei TB-Patienten, die hinweisend auf eine TB sind (Kaverne, miliare Streuung, Tree-in-bud-Zeichen)?*
- *Wie häufig findet sich im Röntgen und CT lediglich ein unspezifisches Infiltrat, das als vereinbar mit einer TB, aber ohne Kaverne, miliare Streuung, Tree-in-bud oder Pleuraerguss beschrieben wird?*
- *Welche Parameter können beim Erstkontakt mit einem TB-Patienten im Anamnesegespräch Hinweise auf eine mikroskopisch „offene“ Lungentuberkulose geben?*
- *Welche Parameter liefern keine Hinweise auf den Sputumstatus?*
- *Gibt es radiologische Zeichen, die mit einer hohen Keimlast im Sputum verbunden sind?*

2. Patientenkollektiv, Material und Methoden

2.1. Erhebungsplanung

Kriterien für einen hochgradigen Verdacht auf eine mikroskopisch „offene“ Lungentuberkulose sind nicht einheitlich definiert und oft von der klinischen Erfahrung des behandelnden Arztes abhängig. Die Frage nach einfach zu erhebenden Parametern für die Einstufung des Sputumstatus stellt sich seit langem und ist bisher nicht ausreichend beantwortet.

Es wurden anhand des aktuellen Standes Faktoren identifiziert, die eine mikroskopisch „offene“ Lungentuberkulose eines TB-Patienten anzeigen können.

Schritt 1:

Zur Planung der Datenerhebung wurde zunächst die einschlägige Literatur nach den allgemein bekannten und anerkannten anamnestischen, klinischen und radiologischen Zeichen für eine pTB untersucht.

Folgende Parameter wurden in der Literatur identifiziert:

Anamnestische und klinische Zeichen

- “cough of any duration”, “haemoptysis”, “weight loss”, “fever”, “night sweats” (185)
- “previous TB”, “currently coughing”, “shortness of breath”, “fever”, “night sweats”, “weight loss”, “chest pain” (5)
- “cough”, “haemoptysis”, “fever”, “night sweats”, “weight loss” (75)
- „Fieber“, „Nachtschweiß“, „Gewichtsverlust“, „Abgeschlagenheit“, „Husten“, „Hämoptoe“, „pleuritische Beschwerden“, „Dyspnoe“, „auffälliger Lungenauskultationsbefund“ (60)
- “cough”, “fever for >2 weeks”, “weight loss”, “haemoptysis” (132)
- “cough of ≥2 weeks with or without sputum”, “chest pain”, “difficulty in breathing” (162)
- “prolonged recurrent fever”, “cough”, “anorexia”, “weight loss” (80)
- “cough”, “sputum production”, “fever”, “weight loss”, “night sweats”, “hemoptysis”, “anorexia”, “dyspnea” (30)
- “cough”, “cough > 3 weeks”, “productive cough”, “weight loss”, “night sweat”, “former treatment for TB”, “family history of TB”, “subjectively feeling ill”, “observed ill health” (159)

- “cough”, “weight loss”, “fatigue”, “tactile fever”, “night sweats”, “chills”, “anorexia”, “chest pain”, “shortness of breath”, “haemoptysis” (113)
- „Fieber“, „pleuritische Beschwerden“, „Erythema nodosum“, „Konjunktivitis phlyctaenulosa“, „Fieber“, „Nachtschweiß“, „Gewichtsverlust“, „Anorexie“, „allgemeines Unwohlsein“, „Schwäche“, „Husten“, „Hämoptysen“, „Dyspnoe“, „auskultatorisch inspiratorische Rasselgeräusche“, „Giemen“, „amphorisches Atemgeräusch“ (128)
- „keine Symptome“, „grippale Symptome“, „Fieber“, „Nachtschweiß“, „Inappetenz“, „produktiver Husten“, „subfebrile Temperaturen“, „pleuritische Schmerzen“, „Arthralgien“, „Hämoptoe“, „Gewichtsverlust“, „auskultatorisch feuchte Nebengeräusche“, „auskultatorisch Kavernenjuchzen“ (96)

Radiologische Zeichen

- „abnormal chest radiograph“ (75, 159)
- „apikale Oberlappenbeteiligung“, „dickwandige Holraumbildungen“, „Streuerde“, „fibronoduläre Infiltrate“, „Miliartuberkulose“ (104)
- „fokale bronchopulmonale Pneumonitis“, „Tree-in-bud-Muster“, „hiläre und mediastinale Lymphknotenvergrößerungen“, „unscharf begrenzte fleckige bis konfluierende Verdichtungen, mit Satellitenherden“, „bevorzugte Lage in den apikalen und posterioren Oberlappensegmenten und apikalen Unterlappensegment“, „fokale Pleuraverdickungen“ (54)
- „Veränderungen in den Oberlappen mit Ausbildung von Infiltraten, Kavernen“, „(...) alle radiologischen Veränderungen vom Normalbefund über einen solitären, pulmonalen Rundherd bis hin zu diffusen alveolären Infiltraten bei Patienten mit einem akuten Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) vorkommen“ (124)
- „Ghon-Herd“, „Lymphknotenvergrößerung“, „verkalkter Primärkomplex“, „Kaverne“, „segmental verteilte“, „flaue Verschattungen“, „Atelektase“, „einseitiger Pleuraerguss“, „Simon-Spitzenherde“, „Assmann-Frühinfiltrat“, „exsudative Herde“, „produktive Infiltrate“, „hirsekorngroße Knötchen“, „mikronoduläre Fleckschatten“, „glatt begrenzte Rundschatten“ (59)
- „Oberlappeninfiltrate“, „Kavernen“, „kleine Noduli“, „Mikrokavernen“, „Tree-in-bud-Muster“, „apikale Schwielen“, „noduläres Muster“, „Pleuraschwarte“, „lineares Muster“, „miliare Streuung“, „Pleuraerguss“, „Rundherd“, „Primärkomplex“ (95)

- „häufig Normalbefund“, „alveoläre Verschattung“, „Pleuraerguss“, „Ghon-Herd“, „Ranke-Komplex“, „Kavernenbildung“, „miliare Aussaat“, „Oberlappeninfiltrate“, „Tree-in-bud-Pattern“, „Bronchuswandverdickung“, „Bronchiektasen“, „Konsolidierungen“, „Lymphadenopathie“ (62)
- „Ghon-Herd“, „hiläre und mediastinale Lymphadenopathie“, „segmentale Verschattung“, „verkalkter Primärkomplex“, „feinfleckiges, retikuläres Muster“, „hirsekorngroße Herde“, „Pleuraergüsse“, „exsudative, produktive, kavernöse und fibrozirrhotische Veränderungen“, „Rundschatten“, „Tree-in-bud-Muster“, „polymorphes Bild“ (108)
- „Oberlappen betroffen“, „hiläre Lymphadenopathie“, „Kavernenbildung“, „Blütenzweigzeichen“, „Pleuritis“, „Pleuraergüsse“, „narbige Raffung der Hili nach kranial“ (97)

Schritt 2:

Anschließend wurden jene Parameter ausgewählt, die im Sinne der Fragestellung und im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung am Aufnahmetag verfügbar waren. Die klinische Aufnahmesituation wurde nachgestellt und entsprechend einer Real-life-Studie nachgebildet. Weiterhin wurden Parameter ausgeschlossen, die aus technischen und logistischen Gründen nicht erhoben werden konnten.

Am Aufnahmetag verfügbare und daher eingeschlossene Parameter für Prädiktoren waren:

- Befunde aus RTU und CT
- Parameter aus Anamnese und Untersuchung
- Epidemiologische Parameter

Am Aufnahmetag nicht verfügbare und daher ausgeschlossene Parameter für Prädiktoren waren:

- IGRA-Test
- THT
- Bronchoskopiefunde
- mikrobiologische Befunde
- HIV-Status und Helferzellzahl

Unspezifische und ungenaue Bezeichnungen, wie „allgemeine körperliche Schwäche“, „Nachtschweiß“ und „Pharyngitis“, wurden nicht in die Erhebung einbezogen.

Die Körpertemperatur war in der Aufnahmeuntersuchung kaum dokumentiert worden, sodass eine Auswertung nicht infrage kam. Eine Auswertung der Körpertemperatur anhand der im späteren Verlauf in der Pflegekurve dokumentierten Temperaturen schien nicht sinnvoll.

Im Rahmen der Literaturrecherche fiel auf, dass in Studien, in denen Röntgen-Thorax-Befunde zur Lungentuberkulose ausgewertet wurden, häufig jeder nicht normale Befund als positives Zeichen für TB gewertet wurde. Eine Auswertung verschiedener Lehrbücher und Übersichtsartikel erbrachte ein differenzierteres Bild.

Für die Erhebung wurden jene Befunde gewählt, die in der Literatur häufig als TB-typisch bezeichnet wurden.

Schritt 3:

Schließlich wurden die in Tabelle 3 dargestellten, in der Aufnahmesituation unmittelbar verfügbaren anamnestischen, klinischen und radiologischen Parameter erhoben und ausgewertet.

Außerdem wurden Parameter wie Geschlecht, Alter und Herkunft erhoben. Alle Parameter wurden entsprechend des Datenschutzes der klinikinternen Fallnummer zugeordnet.

Die Patienten wurden anschließend zwei verschiedenen Gruppen (siehe 3.3. Einteilung in Gruppen) zugeordnet.

Zur Erhebung der klinischen, anamnestischen und radiologischen Kriterien wurde eine binäre Codierung der entsprechenden Befunde gewählt („positiv“/„negativ“, bzw. „liegt vor“/„liegt nicht vor“).

Gewichtsabnahme
Husten
Hämoptysen
TB in der Anamnese
Herkunft
Auskultation auffällig
Infiltrat in der RTU
Kaverne in der RTU
miliare Streuung in der RTU
Pleuraerguss in der RTU
Infiltrat in der CT-Thorax
Kaverne in der CT-Thorax
miliare Streuung in der CT-Thorax
Pleuraerguss in der CT-Thorax
Tree-in-bud-Zeichen in der CT-Thorax

Tabelle 3 – Übersicht über die erhobenen, TB-typischen Befunde

2.2. Patientenkollektiv – Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie wurde als retrospektive Datenanalyse durchgeführt.

Durch den Autor wurden retrospektiv die Daten aller Patienten analysiert, die im Zeitraum vom 07/2008 bis 12/2016 in einer großen Klinik für Pneumologie mit infektiologischem Schwerpunkt als Teil eines Krankenhauses der Maximalversorgung in einer Großstadt (Klinikum Dortmund, Klinikzentrum Nord, Medizinische Klinik für Pneumologie, Infektiologie und internistische Intensivmedizin) mit der Entlassungshauptdiagnose „Tuberkulose der Atemwege“ behandelt wurden.

Das Klinikum Dortmund hat die größte infektiologische Abteilung in der Umgebung und hat somit einen Zuweisungsradius, der weit über die Stadtgrenzen hinaus geht. Mit einer Erstaufnahmeeinrichtung für Asylsuchende in Dortmund und aufgrund der überregionalen Bedeutung beträgt die Versorgungspopulation etwa 1 Millionen Menschen. Der Datenerhebungszeitraum schließt den Höhepunkt der starken Migrationsbewegungen in Europa in den Jahren 2015 und 2016 mit ein. Eine vollständige Auflistung der eingeschlossenen Entlassungsdiagnosen gibt Tabelle 4.

Patienten mit einer reinen extrapulmonalen Tuberkulose, z. B. einer Tuberkulose der hilären Lymphknoten, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zur Re-Evaluation eines Therapieerfolges aufgrund einer Symptomverschlechterung nach einer bereits zuvor

diagnostizierten Erkrankung erneut aufgenommen wurden, etwa weil aufgrund von Nebenwirkungen der Medikamente eine Anpassung der Therapie erfolgen musste oder aus anderen Gründen.

Einschlusskriterien
Entlassungsdiagnosen nach ICD-10: A 15.0 (Lungentuberkulose, durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren) A 15.1 (Lungentuberkulose, nur durch Kultur gesichert) A 15.2 (Lungentuberkulose, histologisch gesichert) A 15.3 (Lungentuberkulose, durch sonstige und nicht näher bezeichnete Untersuchungsverfahren gesichert) A 15.5 (Tuberkulose des Larynx, der Trachea und der Bronchien, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert) A 15.7 (primäre Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert) A 15.8 (sonstige Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert) A 15.9 (nicht näher bezeichnete Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert) A 16.0 (Lungentuberkulose, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert) A 16.1 (Lungentuberkulose, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt) A 16.2 (Lungentuberkulose ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung) A 16.7 (primäre Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung) A 16.8 (sonstige Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung) A 16.9 (nicht näher bezeichnete Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung) A 19.0 (akute Miliartuberkulose einer einzelnen näher bezeichneten Lokalisation) A 19.1 (akute Miliartuberkulose mehrerer Lokalisationen) A 19.2 (akute Miliartuberkulose, nicht näher bezeichnet) A 19.8 (sonstige Miliartuberkulose) A 19.9 (Miliartuberkulose, nicht näher bezeichnet) <i>(Anm.: Miliartuberkulosen jeweils mit einem Primärfokus in den Atemwegen)</i>
Alter bei Aufnahme: 18 Jahre oder älter
Ausschlusskriterien
Aufnahme zur Therapieevaluation
Aufnahme aufgrund von Nebenwirkungen der Therapie
Aufnahme aufgrund von Symptomverschlechterung
Aufnahme im Rahmen derselben Erkrankung
Beginn einer Therapie vor stationärer Aufnahme im Klinikum Dortmund

Tabelle 4 – Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien

2.3. Einteilung in Gruppen

Zur Auswertung des Patientenkollektivs erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen:

1. mikroskopisch „offene“/hochkontagiöse Patienten:

Als „mikroskopisch offen“ und damit nach aktuellen Leitlinien isolationspflichtig bei Aufnahme galt der Nachweis von säurefesten Stäbchen (SFS) in mindestens einer Sputum- oder Bronchiallavage-Mikroskopie während des Aufenthaltes. Diese Patienten wurden gemäß Studiendesign als hochansteckend eingestuft.

2. mikroskopisch „geschlossene“/schwach kontagiöse Patienten:

Als „mikroskopisch geschlossen“ wurden negative Ergebnisse in der SFS-Mikroskopie unabhängig vom Ergebnis der Sputumkultur gewertet. Diese Patienten wurden gemäß Studiendesign als schwach oder nicht ansteckend eingestuft.

Gruppe 2 umfasste also bewusst Patienten mit oder ohne kulturellen Keimnachweis, da die Kultur in den meisten Fällen nicht zur Entscheidung einer Isolation des Patienten führt. Nach den einschlägigen Empfehlungen kann eine Aufhebung der Isolation eines ansteckenden Patienten dann erfolgen, wenn drei Sputummikroskopien negativ sind (siehe 1.4.3. Umgang mit kontagiösen Patienten), unabhängig vom Kulturergebnis (199). Ausgehend von diesem Vorgehen blieb demnach das Kulturergebnis in der vorliegenden Studie unberücksichtigt.

Obwohl die Begriffe „offen“ und „geschlossen“ aus mikrobiologischer Hinsicht heute als unpräzise geltenden, wurden die Begriffe aufgrund der Gebräuchlichkeit im Klinikalltag und in der Literatur verwendet.

Als Parameter für die Ansteckungsfähigkeit wurde stets der Sputumbefund beachtet; bei Patienten, die kein suffizientes Sputum produzieren konnten (z. B. weil kein Hustenstoß möglich war, aufgrund von Verständnisproblemen oder aufgrund eines zu hohen Anteils an Speichel) wurde zum Gewinnen von Untersuchungsmaterial eine Bronchoskopie durchgeführt.

2.4. Aufnahmeprozess und Anamnese

Im Rahmen des üblichen Aufnahmeprozesses wurde zunächst eine Anamnese im Rahmen der ärztlichen Aufnahmeuntersuchung erhoben und dokumentiert.

Nach der Entscheidung über eine stationäre Aufnahme und über die Einleitung weiterer Diagnostik wurden gegebenenfalls entsprechende Isolationsmaßnahmen angeordnet. Anschließend erfolgte die stationäre Aufnahme der Patienten mit TB-Verdacht auf einer spezialisierten Infektionsstation.

Im Untersuchungszeitraum wurden sämtliche Aufnahmebefunde digital im Netzwerksystem des Krankenhauses dokumentiert.

Die Befunde der Untersuchung und entsprechende Anordnungen wurden in einem einheitlichen Aufnahmebogen dokumentiert (siehe 8.3.1. Standardisierter Aufnahmebogen der Medizinischen Klinik Nord im Klinikum Dortmund).

2.5. Radiologische Diagnostik

Die radiologische Diagnostik im Untersuchungszeitraum wurde hauptsächlich durch die Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Klinikum Dortmund durchgeführt. Unmittelbar vor der stationären Einweisung erhobene radiologische Befunde von niedergelassenen Fachärzten wurden ebenfalls in die Auswertung mit einbezogen.

Die Befundung von RTU und CT-Untersuchungen wurde zunächst durch Assistenzärzte, die sich in der radiologischen Abteilung zum Facharzt weiterbildeten, durchgeführt. Diese Befunde wurden im Anschluss stets durch die Oberärzte der Abteilung validiert, sodass für jede Untersuchung der Facharztstandard eingehalten wurde.

Bei dem Befund Tree-in-bud-Phänomen handelt es sich um einen nur im CT darstellbaren Befund, sodass das entsprechende Merkmal nicht im Röntgen-Thorax zu finden ist.

2.6. Gewinnung und Versand von mikrobiologischen Proben

Die Gewinnung von Sputum erfolgte nach stationärer Aufnahme der Patienten spontan oder nach Sputuminduktion durch Inhalation von NaCl 3%. Die entsprechende Instruktion, um ausreichend qualitatives Sputum zu gewinnen, wurde vom Pflegepersonal der Infektionsstation vorgenommen. Die Abgabe von Speichel durch die Patienten sollte vermieden werden.

War keine Sputumgewinnung möglich, erfolgte zeitnah eine Bronchoskopie mit

broncho-alveolärer Lavage (BAL). Diese wurde nach dem üblichen Standard der Abteilung mit 40-100 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung durchgeführt, bis eine ausreichende Menge rückgeflossener Flüssigkeit für die gewünschten Untersuchungen gewonnen war.

Nach Sammlung in einem entsprechenden Probengefäß wurden die Proben in das hauseigene Labor verbracht. Hier erfolgte gegebenenfalls eine Zwischenlagerung nach üblichen Laborstandards, bevor die Proben via Post- oder Kurierversand an weitere Labore verschickt wurden.

Grundsätzlich wurden Atemwegssekrete vor Einleitung einer antibiotischen Therapie gewonnen.

2.7. Mikrobiologische Analysemethoden

Im genannten Zeitraum waren folgende Labore an den Untersuchungen beteiligt:

- das Institut für Krankenhaushygiene und klinische Mikrobiologie des Klinikums Dortmund,
- das medizinische Versorgungszentrum Dr. Eberhard und Partner in Dortmund sowie
- das Labor Bioscientia mit seinen Standorten in Moers und Ingelheim.

Als mikroskopisches Verfahren wurde im Falle des mikrobiologischen Instituts des Klinikums Dortmund die Kinyoun-Färbung mittels eines Kit der Firma BD Diagnostics verwendet.

Bei den Laboren der Firma Bioscientia in Moers und Ingelheim kam die Auraminfärbung mit einem Kit der Firma RAL Diagnostics zum Einsatz.

Das Labor Eberhard in Dortmund verwendete die „TB-Color®“-Färbung mit Karbolfuchsinlösung und für die Fluoreszenzmikroskopie die Auramin-Färbung. In beiden Fällen wurden Kits der Firma Merck eingesetzt.

Die Quantifizierung der Bakterienzahl in der Mikroskopie wurde in den Laboren nach DIN 58943-32 vorgenommen (4).

Gemäß Leitlinie erfolgte die kulturelle Anzucht mittels einer Flüssig- und zweier Festkulturen.

Die Flüssigkulturen wurden halbautomatisiert 49 Tage lang bebrütet. Wurde nach 49 Tagen kein Wachstum festgestellt, meldete das entsprechende Gerät die Kulturen als „Geräte negativ“.

Während der Bebrütungszeit wurden die Festkulturen regelmäßig durchgemustert, um schnell und langsam wachsende Mykobakterien zu erfassen, bei denen die zugehörige Flüssigkultur nicht oder verspätet wächst.

In Ausnahmefällen (z. B. bei primär mikroskopisch positiven Proben ohne Keimwachstum nach 49 Tagen) wurde die Bebrütungszeit um 14 Tage verlängert.

Methode/Labor	Klinikum Dortmund	Bioscientia Moers/Ingelheim	Eberhard Dortmund
Färbung und Mikroskopie	Kinyoun-Färbung (Firma BD Diagnostics)	Auramin-Färbung (Firma RAL Diagnostics)	1. TB-Color Karbolfuchsinlösung (Firma Merck) 2. Auramin-Färbung (Firma Merck)
Kultur	nicht durchgeführt	1. Flüssigkultur Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT®) (Firma BD Diagnostics) 2. Löwenstein-Jensen (mit Glycerol und Polymyxin B, Amphotericin B, Carbenicillin, Trimethoprim (PACT), ohne Pyruvat) (Firma Oxoid) 3. Stonebrink (ohne Glycerol, mit Pyruvat und PACT) (Firma Oxoid)	1. Flüssigkultur MGIT® (Firma BD Diagnostics) 2. Löwenstein-Jensen (mit PACT) (Firma Artelt-Enclit) 3. Stonebrink (mit PACT) (Firma Artelt-Enclit)

Tabelle 5 – Übersicht über die verwendeten Analysemethoden der beteiligten Labore

Da keine kulturelle Anzucht von TB-Bakterien im hauseigenen Labor des Klinikums Dortmund erfolgte, wurde auf externe Dienstleister zurückgegriffen.

Ende 2011 wechselte das Klinikum Dortmund den Anbieter in der mikrobiologischen Diagnostik vom Labor Eberhard in Dortmund zum Labor Bioscientia in Ingelheim und Moers. Die Methodik der Studie blieb davon jedoch unbeeinflusst.

Die unterschiedlichen Färbemethoden in der Mikroskopie hatten ebenfalls keine Auswirkungen auf die Studienergebnisse, da eine durchgehende Qualitätskontrolle der Labore gewährleistet war.

Alle beteiligten Labore nahmen regelmäßig an Qualitätskontrollen mit Ringversuchen entsprechend den gesetzlichen Vorgaben teil.

2.8. Erhebung des Datensatzes

Die Erhebung der Untersuchungsdaten erfolgte anhand der digitalen und schriftlichen patientenbezogenen Daten des Klinikums Dortmund. Nach Identifikation der Patienten mithilfe der codierten Entlassungsdiagnosen wurden die Falldaten in eine Excel-Tabelle (Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.1.0) überführt (siehe Abbildung 3, im Anhang).

Die Daten wurden vom Autor erhoben, dem die Arbeitsabläufe und Verfahrensweisen der Klinik vertraut waren. Dies machte eine Koordination zwischen verschiedenen Bearbeitern unnötig. Die Fälle wurden über einen Zeitraum von 8 Jahren erfasst.

Es erfolgte eine einzelne Durchsicht jeder Patientenakte, um Ein- und Ausschlusskriterien zu erfassen. Im Anschluss wurden die entsprechenden Parameter zu Anamnese, klinischer Untersuchung, radiologischen Befunden und mikrobiologischen Befunden jedes Patienten erhoben. Eine eindeutige Identifikation der entsprechenden Patienten erfolgte über die klinikinterne Fallnummer.

Anamnese

Die Erfassung erfolgte anhand von Stichworten in der Anamnese, wobei „keine Vorerkrankungen“ als negativer Befund für eine TB in der Anamnese gewertet wurde.

Das Merkmal „Husten“ wurde unabhängig von der Dauer erfasst. War keine Hustenanamnese zu erheben, wurde dies gleichzeitig als negative Ausprägung für Hämoptysen gewertet.

Das Merkmal „Gewichtsverlust“ wurde ebenfalls in der Anamnese dokumentiert und nicht weiter quantifiziert. Hierbei war eine vom Patienten registrierte oder subjektiv wahrgenommene Reduktion des Körpergewichtes oder ein veränderter Sitz der Kleidung in den Monaten vor der Untersuchung von Relevanz.

Wurde vom aufnehmenden Arzt „keine B-Symptomatik“ dokumentiert, wurde dies als negative Ausprägung des Merkmals „Gewichtsverlust“ gewertet.

Bezüglich des Parameters der Herkunft wurde nach deutscher oder nicht-deutscher Herkunft unterschieden. Eine weitere Aufschlüsselung in einzelne

Herkunftsländer erfolgte in den meisten Aufnahmebögen nicht, sodass eine weitere Erfassung der Staatsangehörigkeit unterblieb.

Klinische Parameter

Bei den Parametern der klinischen Untersuchung wurde in Bezug auf die Auskultation jeder nicht unauffällige Befund als „positiv“ bzw. „auffällig“ gewertet. Die Angabe „vesikuläres Atemgeräusch“ oder „Auskultation unauffällig“ wurde als negative Merkmalsausprägung gewertet.

Radiologische Befunde

Die Erhebung der radiologischen Befunde wurde über das klinikinterne Computersystem durchgeführt. Hierbei wurden die Befunde einzeln nach Fallnummer nachgeschlagen und entsprechend den zuvor ausgewählten Parametern durchsucht. Je nach Befund wurde das Kriterium in der Patientenliste binär kodiert. Wurde im schriftlichen Befund keine Aussage über den gesuchten Parameter getroffen (z. B. „Kaverne“ oder „Pleuraerguss“), wurde der Parameter als „nicht vorliegend“ gewertet. Im Zweifel und bei unklaren Befunden erfolgte eine Rücksprache mit einem Radiologen der Abteilung. Alle Bilder wurden im Anschluss durch in der TB-Therapie erfahrene Fachärzte für Pneumologie und Infektiologie nochmals nach TB-typischen Befunden durchgesehen, wie es auch im Klinikalltag üblich ist.

Die unpräzisen und regelmäßig gebrauchten Begriffe „Konsolidierung“ und „Rundherd“ wurden, um eine einheitliche Betrachtung zu ermöglichen, unter dem Begriff „Infiltrat“ zusammengefasst.

Mikrobiologie

Die mikrobiologischen Ergebnisse wurden mithilfe von digitalen und schriftlichen Befunden der beteiligten Labore ergänzt. Da Ende 2011 ein Wechsel des beauftragten mikrobiologischen Labors stattfand und Befunde seitdem elektronisch übermittelt wurden, wurden Befunde vor 2011 einzeln aus dem Archiv angefordert und in der Eingabemaske ergänzt.

Mikrobiologische Befunde, die nicht im Computersystem oder in der Patientenakte zu finden waren, wurden beim entsprechenden Labor angefordert und ergänzt, sodass gewährleistet war, dass keine Ergebnisse übersehen wurden.

Nach Komplettierung des Datensatzes wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS® Version 20.0.0 (Firma IBM®) überführt (siehe Abbildung 4, im Anhang). Als

Variablen für ein positives Ergebnis bzw. für die Bezeichnung „Merkmal vorhanden“ wurde die Codierung „1“ gewählt, bei negativem Ergebnis oder für die Bezeichnung „Merkmal nicht vorhanden“ wurde „0“ gesetzt. Fehlende Befunde wurden mit der Codierung „777“ behandelt. Nach Umcodierung der Variablen in ein verwertbares Format erfolgte die statistische Analyse mittels SPSS® .

2.9. Statistik

Die statistische Beratung erfolgte durch die Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum (Leitung: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Hans J. Trampisch). Im Zuge dieser Beratung wurde die geeignete statistische Auswertungsmethode entsprechend der vorliegenden Fragestellung diskutiert und ausgewählt.

Ebenso wurde im Sinne der Fragestellung eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen, die die unterschiedlichen Ausprägungen der Keimlast im Sputum und damit (näherungsweise) der Kontagiosität widerspiegeln (siehe 3.3. Einteilung in Gruppen).

Die statistische Analyse wurde mittels Vier-Felder-Tafeln für die entsprechenden unabhängigen Prädiktoren (z. B. Herkunft, Husten oder Kaverne im Röntgen-Thorax) gegenüber dem abhängigen Parameter (Sputumstatus) durchgeführt.

Da die Voraussetzungen für eine logistische Regression als nicht erfüllt betrachtet wurden, insbesondere die Unabhängigkeit der Prädiktoren, wurde auf eine Auswertung mittels logistischer Regression verzichtet.

Als Hypothesentest wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Ausprägung des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Merkmalen wurde anhand des Risikoverhältnisses (odds ratio) untersucht.

Die odds ratio bezeichnet hierbei das Chancenverhältnis, mit der das Risiko beschrieben wird, bei der eine unabhängige Variable (z. B. Husten, Gewichtsverlust, Pleuraerguss) einer abhängigen Variablen (Sputumstatus) zugeordnet zu wird.

Für die Einstufung als diagnostisches Mittel wurden bei der Auswertung nach der Keimlast im Sputum ebenfalls Sensitivität und Spezifität berechnet. Die Berechnung erfolgte nach folgenden Formeln:

Sensitivität (%) = Merkmal vorhanden und kontagiös / alle Kontagiösen (x 100)

Spezifität (%) = Merkmal nicht vorhanden und nicht kontagiös / alle Nichtkontagiösen (x 100)

Zur Auswertung der statistischen Tests wurde der p-Wert berechnet. Dabei wurde ein in der medizinischen Forschung übliches Niveau gewählt. p-Werte von $\leq 0,05$ sprechen hierbei gegen einen zufälligen Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen und gelten damit als statistisch signifikant. Ein p-Wert von $\leq 0,01$ wurde als statistisch hoch signifikant eingestuft. Die gewählte Abstufung gibt an, dass der durchgeführte Test mindestens zu 95% korrekt ist, wenn der p-Wert von 0,05 unterschritten wird. Es bleibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

2.10. Ethische Beurteilung

Für die vorliegende Studie liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität vor. Gemäß der Antragsstellung bestehen seitens der Ethikkommission keine Bedenken rechtlicher oder ethischer Art gegen die Durchführung der Studie (siehe 8.4. Ethikantrag und Ethikvotum).

Die zunächst avisierte Auswertung des Therapieerfolges wurde aus Gründen der vollständigen Nachverfolgbarkeit der Patienten in einer Planungssitzung verworfen.

3. Ergebnisse

Von der Auswertung wurden 299 Patienten mit diagnostizierter Tuberkulose der Atemwege umfasst, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllten und nicht aufgrund von Ausschlusskriterien ausgeschlossen wurden.

Prozentwerte wurden zur besseren Lesbarkeit auf ganze Zahlen gerundet.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wurde dadurch nicht beeinflusst.

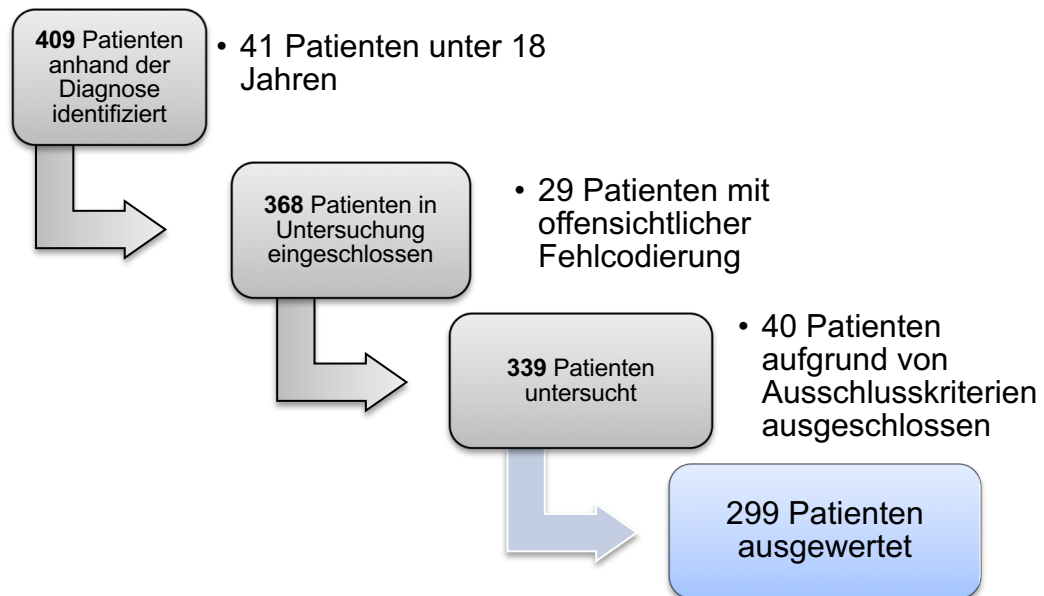


Abbildung 5 – Flussdiagramm zum Studienaufbau

3.1. Demographische Daten der Kohorte

- 226 (76%) Patienten waren männlich und 73 (24%) weiblich.
- Das durchschnittliche Alter lag bei 40,36 Jahren (18-90 Jahre).
- 214 (72%) Patienten waren nicht-deutscher Herkunft, 22% (n=66) waren deutscher Herkunft. Bei 19 (6%) Patienten war die Herkunft in der Anamnese nicht dokumentiert.
- Bei 104 Patienten (35%) wurde die Tuberkulosediagnose nach aktiver Fallfindung gestellt, bei 195 Patienten (65%) nach passiver Fallfindung.
- 100 (97%) Patienten, deren Diagnose nach aktiver Fallfindung gestellt wurde, waren nicht-deutscher Herkunft, 3 (3%) waren aus Deutschland.
- 114 (53%) Patienten, deren Diagnose nach passiver Fallfindung gestellt wurde, waren nicht-deutscher Herkunft

Gruppe und Subgruppe	Epidemiologische Daten
alle Patienten	n=299
Alter	18-90 Jahre (Mittelwert: 40,36 Jahre) Altersmedian 37 Jahre
Geschlecht	
männliche Patienten	n=226
Alter	18-85 Jahre (Mittelwert 39,23 Jahre)
weibliche Patienten	n=73
Alter	18-90 Jahre (Mittelwert 43,84 Jahre)
Herkunft	
nicht-deutscher Herkunft	n=214
Alter	18-78 Jahre (Mittelwert 35,82 Jahre)
deutsche Herkunft	n=66
Alter	18-90 Jahre (Mittelwert 53,97 Jahre)
Fallfindung	
aktive Fallfindung	n=104
Alter	18-90 Jahre (Mittelwert 30,9 Jahre)
davon deutscher Herkunft	n=3
davon nicht-deutscher Herkunft	n=100
passive Fallfindung	n=195
Alter	18-90 Jahre (Mittelwert 45,4 Jahre)
davon deutscher Herkunft	n=63
davon nicht-deutscher Herkunft	n=114

Tabelle 6 – Übersicht über die Epidemiologie der 299 eingeschlossenen Studienpatienten

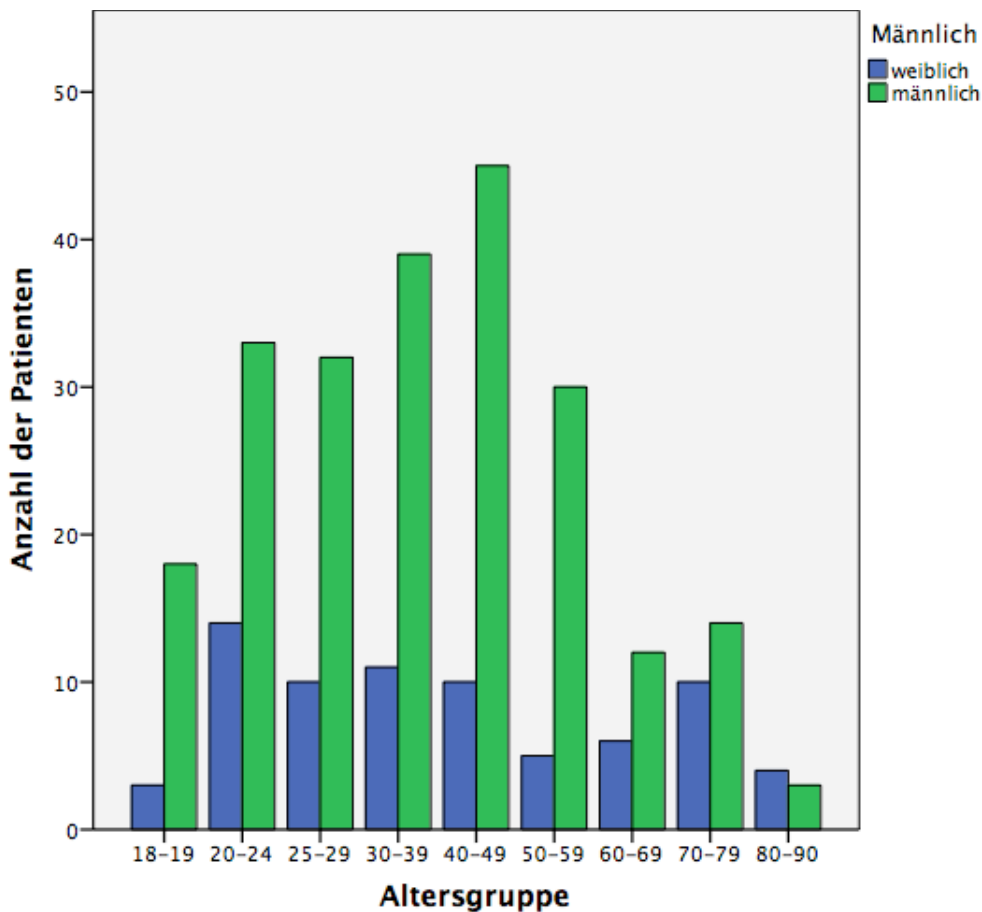


Abbildung 6 – Alters- und Geschlechterverteilung der Kohorte (Alter in Jahren)

Beurteilung: Das durchschnittliche Alter in den unterschiedlichen Gruppen (Anlass der Diagnosestellung, Geschlecht, Herkunft) weist eine Streuung von etwa 30 bis knapp über 50 Jahren auf. Kinder wurden nicht betrachtet. Es handelt sich um eine homogene Studienpopulation im Hinblick auf die Altersverteilung.

3.2. Verteilung der Merkmale Anamnese und klinische

Untersuchung

- Bei 103 (34%) Patienten fiel eine Gewichtsabnahme auf.
- 127 (43%) der Patienten berichteten über Husten.
- Hämoptysen waren bei 31 Patienten (10%) vorhanden.
- Bei 72 Patienten (24%) war bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Tuberkulose aufgetreten.
- Bei 66 Patienten (22%) war die Auskultation auffällig.

	Ja	Nein	keine Angabe
Gewichtsabnahme	103 (34%)	182 (61%)	14 (5%)
Husten	127 (43%)	154 (52%)	18 (6%)
Hämoptysen	31 (10%)	257 (86%)	11 (4%)
TB in der Anamnese	72 (24%)	193 (65%)	34 (11%)
Auskultation auffällig	66 (22%)	224 (75%)	9 (3%)

Tabelle 7 – Verteilung von Befunden in Anamnese und Untersuchung in der Studienpopulation

3.2.1. Anamnese und Untersuchung nach Herkunft

	Herkunft Deutschland	Herkunft Ausland	p-Wert Herkunft Deutschland versus (vs.) Ausland	Prävalenz unter allen Patienten
Gewichtsabnahme	31/63 (49%)	64/204 (31%)	0,01	103/285 (34%)
Husten	35/65 (54%)	82/199 (41%)	0,075	127/281 (43%)
Hämoptysen	7/66 (11%)	22/205 (11%)	0,977	31/288 (10%)
TB in Anamnese	11/63 (18%)	57/185 (31%)	0,04	72/265 (24%)
auffällige Auskultation	25/63 (40%)	38/209 (18%)	0,000	66/290 (22%)
keine Symptome (keine Auffälligkeiten bei Gewichtsabnahme, Husten, Hämoptysen, Auskultation)	14/64 (22%)	78/201 (39%)	0,013	97/282 (34%)

Tabelle 8 – Vergleich der Parameter nach Anamnese und Untersuchung unter Patienten mit deutscher und ausländischer Herkunft, sowie unter allen Patienten (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

- Gewichtsabnahme und auffällige Auskultation sind bei Patienten mit deutscher Herkunft signifikant häufiger. Hämoptysen und Husten zeigten hier keinen statistisch signifikanten Unterschied.
- Signifikant mehr Patienten aus dem Ausland zeigen keine Symptome (keine Gewichtsabnahme, kein Husten, keine Hämoptysen, keine auffällige Auskultation) und hatten öfter eine Tuberkuloseerkrankung durchgemacht.

3.2.2. Anamnese und Untersuchung nach Anlass der Diagnosestellung

	Patienten mit Diagnose nach aktiver Fallfindung	Patienten mit Diagnose nach passiver Fallfindung	p-Wert aktive vs. passive Fallfindung	Prävalenz unter allen Patienten
Gewichtsabnahme	19/100 (19%)	84/185 (46%)	0,000	103/285 (36%)
Husten	25/96 (26%)	102/185 (55%)	0,000	127/281 (45%)
Hämoptysen	6/99 (6%)	25/189 (13%)	0,062	31/288 (11%)
TB in Anamnese	23/86 (27%)	49/179 (27%)	0,914	72/265 (27%)
auffällige Auskultation	13/104 (13%)	53/186 (29%)	0,002	66/290 (23%)
keine Symptome (keine Auffälligkeiten bei Gewichtsabnahme, Husten, Hämoptysen, Auskultation)	55/98 (56%)	42/184 (23%)	0,000	97/282 (34%)

Tabelle 9 - Vergleich der Parameter nach Anamnese und Untersuchung unter Patienten mit Diagnose nach aktiver und passiver Fallfindung sowie unter allen Patienten (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

- Gewichtsabnahme, Husten und eine auffällige Auskultation waren bei passiver Fallfindung signifikant häufiger.
- Eine Tuberkuloseerkrankung in der Anamnese und Hämoptysen waren nicht signifikant verschieden bei Auswertung des Anlasses der Diagnosestellung.
- Signifikant mehr Patienten nach aktiver Fallfindung zeigten keine Symptome (Gewichtsabnahme, Husten, Hämoptysen, keine auffällige Auskultation).

Beurteilung: Viele Patienten mit behandlungspflichtiger Tuberkulose zeigen keine Tuberkulose-typischen Symptome wie Gewichtsabnahme, Husten, Hämoptysen oder eine auffällige Auskultation.

Patienten nicht deutscher Herkunft und Patienten nach aktiver Fallfindung haben häufiger keine Symptome.

3.3. Verteilung der Merkmale in radiologischen Befunden

3.3.1. Röntgen des Thorax

Bei 272 (91%) Patienten lagen Befunde aus einer RTU vor. Die Befunde „Konsolidierung“ und „Rundherd“ wurden unter dem Begriff „Infiltrat“ zusammengefasst (siehe 3.8. Erhebung des Datensatzes)

- bei 263 (97%) der Patienten wurde radiologisch ein Befund beschrieben, der mit einer Lungentuberkulose vereinbar ist (Infiltrat, Kaverne, Pleuraerguss, miliare Bild).
- Bei 230 Patienten (85%) wurde ein Infiltrat beschrieben.
- bei 164 Patienten (60%) wurde nur ein Infiltrat und keine Kaverne, Miliartuberkulose oder Pleuraerguss beschrieben
- Bei 74 Patienten (27%) wurde eine oder mehrere Kavernen beschrieben.
- bei 29 Patienten (11%) wurde ein Pleuraerguss beschrieben.
- Bei 5 Patienten (2%) zeigten sich Hinweise auf eine Miliartuberkulose.
- Bei 9 (3%) der Patienten wurde kein TB-typischer Befund beschrieben. Bei diesen Patienten fanden sich folgende Befunde: Lungenfibrose (n= 2), Lungenemphysem (n=2), Verbreiterung des Pleurabegleitschattens (n=2), Pneumothorax (n=1), „Verschattung, gut vereinbar mit einem Bronchialcarcinom“ (n=1) und „1,2 x 2 Centimeter (cm) große Läsion, unklarer Genese“ (n=1).

	Vorhanden	nicht vorhanden
Infiltrat	230/272 (85%)	42/272 (15%)
Nur ein Infiltrat	164/272 (60%)	
Kaverne	74/272 (27%)	198/272 (73%)
miliares Bild	5/272 (2%)	267/272 (98%)
Pleuraerguss	29/272 (11%)	243/272 (89%)
keines der erfassten Merkmale		9/272 (3%)
TB-typische Befunde (Kaverne, miliares Bild, ggf. zusätzlich Infiltrat oder Pleuraerguss)	78/272 (29%)	

Tabelle 10 – Verteilung von Befunden in der Röntgen-Thorax-Untersuchung

Beurteilung: 100% der untersuchten Patienten haben einen auffälligen Röntgenbefund. Fast alle (97%) zeigen einen Röntgenbefund, der mit einer aktiven Tuberkulose vereinbar ist. Allerdings haben ca. 2/3 der Patienten (60%) ein nicht näher beschriebenes Infiltrat.

3.3.2. CT des Thorax

Bei 279 (93%) Patienten lagen Befunde aus einer CT-Untersuchung des Thorax vor.

- Bei 277 (98%) der Patienten wurde radiologisch ein Befund beschrieben, der mit einer Tuberkulose vereinbar ist (Infiltrat, Kaverne, Pleuraerguss, Tree-in-bud-Zeichen).
- Ein Infiltrat wurde bei 201 Patienten (72%) beschrieben.
- Eine Kaverne wurde bei 138 Patienten (49%) beschrieben.
- Ein Tree-in-bud-Zeichen wurde bei 70 Patienten (25%) beschrieben.
- Ein Pleuraerguss lag bei 35 Patienten (13%) vor.
- Hinweise auf eine Miliartuberkulose in der CT-Untersuchung wiesen 9 Patienten (3%) auf.
- Bei 5 Patienten (2%) wurde kein TB-typischer Befund beschrieben. Bei diesen Patienten fanden sich folgende Befunde: Lungenfibrose (n= 2), Lungenemphysem (n=2), Raumforderung mit Verdacht auf Malignom (n=1)

	vorhanden	nicht vorhanden
Infiltrat	201/279 (72%)	78/279 (28%)
nur Infiltrat	81/279 (29%)	
Kaverne	138/279 (49%)	141/279 (51%)
miliares Bild	9/279 (3%)	270/279 (97%)
Pleuraerguss	35/279 (13%)	244/279 (88%)
Tree-in-bud	70/279 (25%)	209/279 (75%)
keines der erfassten Merkmale		5/279 (2%)
TB-typische Befunde (Kaverne, miliares Bild, Tree-in-bud-Zeichen, ggf. zusätzlich Infiltrat oder Pleuraerguss)	176/279 (63%)	

Tabelle 11 – Verteilung von Befunden in der CT-Thorax-Untersuchung

Beurteilung: 100% der Kohorte haben einen auffälligen CT-Befund. Fast alle Patienten (98%) haben einen CT-Thoraxbefund, der mit einer aktiven Tuberkulose vereinbar ist. Allerdings haben 29% der Patienten nur ein nicht näher beschriebenes Infiltrat.

3.3.3. Vergleich von Röntgen Thorax mit CT Thorax

- In den RTU wurden mehr Infiltrate identifiziert als in den CT Untersuchungen (85% gegenüber 72%).
- In den CT-Befunden wurden häufiger Kavernen beschrieben.
- Miliare Befunde waren gleichhäufig und selten.
- Pleuraergüsse wurden gleichhäufig beschrieben.

Beurteilung: Kavernen finden sich in der CT häufiger, Infiltrate sind in der CT Untersuchung weniger oft diagnostiziert worden. Ein Zusammenhang mit der gewählten Terminologie in den RTU und der besseren Differenzierbarkeit in den CT Untersuchungen scheint wahrscheinlich.

3.4. Verteilung der Merkmale in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität

Mikroskopisch positive Patienten wurden gemäß Studiendesign als hochansteckend eingestuft (siehe 3.3. Einteilung in Gruppen).

- Von 299 ausgewerteten Patienten wiesen 151 einen positiven Befund in der Sputummikroskopie auf und wurden der hoch ansteckenden Gruppe zugeordnet (50%).
- 148 (50%) der Patienten wurden hingegen der mikroskopisch geschlossenen Gruppe zugeordnet.

	mikroskopisch offen	mikroskopisch geschlossen
Geschlecht	41 weiblich 110 männlich	32 weiblich 116 männlich
Alter	18-90 Jahre (Mittelwert: 42,15 Jahre) Altersmedian 39,5 Jahre	18-85 Jahre (Mittelwert: 38,83 Jahre) Altersmedian 34 Jahre
nicht-deutscher Herkunft	103 (48%)	111 (52%)
deutscher Herkunft	42 (64%)	24 (36%)
aktive Fallfindung	38 (37%)	66 (64%)
passive Fallfindung	113 (58%)	82 (42%)

Tabelle 12 – Epidemiologie der Kohorte in Bezug auf den mikroskopischen Sputumstatus

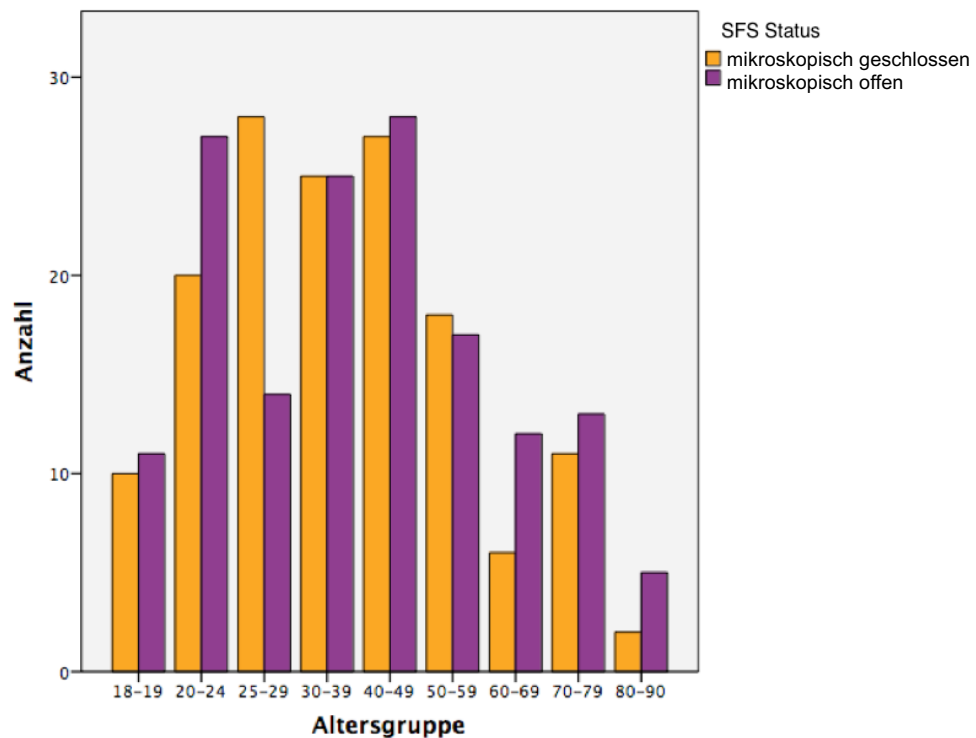


Abbildung 7 – Verteilung des SFS Status nach Altersgruppen in der Kohorte (Alter in Jahren)

3.4.1. Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität in Bezug zur Anamnese

Herkunft und Fallfindung

48% (n=103) der Patienten mit nicht-deutscher Herkunft wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 64% (n=42) der Patienten mit deutscher Herkunft (p=0,028).

	Herkunft aus dem Ausland	Herkunft aus Deutschland
mikroskopisch offen	103 (48%)	42 (64%)
mikroskopisch geschlossen	111 (52%)	24 (36%)
gesamt	214 (100%)	66 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 48%	negativer prädiktiver Wert 36%
p-Wert	0,028	
odds ratio	1,886 (95% Konfidenzintervall (KI) 1,068 – 3,331)	
Sens/Spec	71%/18%	

Tabelle 13 – Verteilung des Parameters „Herkunft“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

37% der Patienten, die mit aktiver Fallfindung identifiziert wurden, wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 58% bei aktiver Fallfindung (p=0,000).

	passive Fallfindung	aktive Fallfindung
mikroskopisch offen	113 (58%)	38 (37%)
mikroskopisch geschlossen	82 (42%)	66 (64%)
gesamt	195 (100%)	104 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 58%	negativer prädiktiver Wert 64%
p-Wert	0,000	
odds ratio	0,418 (95% KI 0,256 – 0,682)	
Sens/Spec	0,748%/0,446%	

Tabelle 14 – Verteilung des Parameters „Fallfindung“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Beurteilung: Patienten mit nicht-deutscher Herkunft und/oder Diagnose nach aktiver Fallfindung sind häufiger mikroskopisch geschlossen.

Bei aktiver Fallfindung werden häufiger frühe Stadien der Tuberkulose entdeckt, spezifische Symptome sind im frühen Stadium noch nicht aufgetreten. Möglicherweise haben Patienten nicht deutscher Herkunft zudem eine geringere Keimlast. Hier könnten genetische Faktoren eine Rolle spielen.

Tuberkulose in der Anamnese

59% der Patienten mit Tuberkulose in der Anamnese wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 36% der Patienten ohne Tuberkulose in der Anamnese (p=0,001).

	TB in der Anamnese	TB nicht in der Anamnese
mikroskopisch offen	26 (36%)	113 (59%)
mikroskopisch geschlossen	46 (64%)	80 (42%)
gesamt	72 (100%)	193 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 36%	negativer prädiktiver Wert 42%
p-Wert	0,001	
odds ratio	0,400 (95% KI 0,229 – 0,700)	
Sens/Spec	19%/64%	

Tabelle 15 – Verteilung des Parameters „TB in der Anamnese“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Beurteilung: Eine zuvor durchgemachte Tuberkuloseerkrankung ist mit einer niedrigen Keimlast im Sputum assoziiert.

3.4.2. Nachweis säurefester Stäbchen in Bezug zu Symptomen und Untersuchung

Gewichtsabnahme

67% der Patienten mit Gewichtsabnahme wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 41% der Patienten mit stabilem Gewicht ($p=0,000$).

	Gewichtsabnahme vorhanden	Gewichtsabnahme nicht vorhanden
mikroskopisch offen	69 (67%)	74 (41%)
mikroskopisch geschlossen	34 (33%)	108 (59%)
gesamt	103 (100%)	182 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 67%	negativer prädiktiver Wert 59%
p-Wert	0,000	
odds ratio	2,962 (95% KI 1,786 – 4,913)	
Sens/Spec	48%/76%	

Tabelle 16 – Verteilung des Parameters „Gewichtsabnahme“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Husten

67% der Patienten mit Husten wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 40% der Patienten ohne Husten ($p=0,000$).

	Husten vorhanden	Husten nicht vorhanden
mikroskopisch offen	85 (67%)	62 (40%)
mikroskopisch geschlossen	42 (33%)	92 (60%)
gesamt	127 (100%)	154 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 67%	negativer prädiktiver Wert 60%
p-Wert	0,000	
odds ratio	3,003 (95% KI 1,839 – 4,903)	
Sens/Spec	58%/69%	

Tabelle 17 – Verteilung des Parameters „Husten“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Hämoptysen

81% der Patienten mit Hämoptysen wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 49% der Patienten ohne Hämoptysen ($p=0,001$).

	Hämoptysen vorhanden	Hämoptysen nicht vorhanden
mikroskopisch offen	25 (81%)	126 (49%)
mikroskopisch geschlossen	6 (19%)	131 (51%)
gesamt	31 (100%)	257 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 81%	negativer prädiktiver Wert 51%
p-Wert	0,001	
odds ratio	4,332 (95% KI 1,720 – 10,913)	
Sens/Spec	17%/96%	

Tabelle 18 – Verteilung des Parameters „Hämoptysen“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Auskultation

62% der Patienten mit auffälligen Auskultationsbefund wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 47% der Patienten ohne auffällige Auskultation ($p=0,035$).

	Auskultation auffällig	Auskultation nicht auffällig
mikroskopisch offen	41 (62%)	106 (47%)
mikroskopisch geschlossen	25 (38%)	118 (53%)
gesamt	66 (100%)	224 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 62%	negativer prädiktiver Wert 53%
p-Wert	0,035	
odds ratio	1,826 (95% KI 1,040 – 3,203)	
Sens/Spec	28%/83%	

Tabelle 19 – Verteilung des Parameters „Auskultation“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Keine Auffälligkeiten in Anamnese und Untersuchung

Patienten ohne Auffälligkeiten in Anamnese und Untersuchung wurden eher der mikroskopisch negativen Gruppe zugeteilt (50%) als der hochansteckenden Gruppe (20%) ($p=0,000$).

	keine Auffälligkeiten in Anamnese und Untersuchung
mikroskopisch offen	30 (31%)
mikroskopisch geschlossen	67 (69%)
gesamt	97 (100%)
p-Wert	0,000

Tabelle 20 – Verteilung der Patienten ohne Auffälligkeiten bei Husten, Hämoptysen, Gewichtsverlust und in der Auskultation in der Kohorte, unter den mikroskopisch „offenen“ und den mikroskopisch „geschlossenen“ Patienten (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Beurteilung: Gewichtsabnahme, Husten, Hämoptysen und eine auffällige Auskultation sind mit einer höheren Keimlast im Sputum assoziiert. Die mikroskopisch „geschlossenen“ Patienten sind häufiger asymptomatisch. Symptomatische Patienten bieten eine höhere Keimlast im Sputum.

3.4.3. Nachweis säurefester Stäbchen in Bezug auf radiologische Befunde

3.4.3.1. Nachweis säurefester Stäbchen nach Befunden im Röntgenbild des Thorax

Infiltrat im Röntgen

50% der Patienten mit Infiltrat im Röntgen des Thorax wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 57% der Patienten ohne Infiltrat (p=0,394).

	Infiltrat in der RTU	kein Infiltrat in der RTU
mikroskopisch offen	115 (50%)	24 (57%)
mikroskopisch geschlossen	115 (50%)	18 (43%)
gesamt	230 (100%)	42 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 50%	negativer prädiktiver Wert 43%
p-Wert	0,394	
odds ratio	0,750 (95 % KI 0,368 – 1,456)	
Sens/Spec	83%/14%	

Tabelle 21 – Verteilung des Parameters „Infiltrat im Röntgen des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Kaverne im Röntgen

68% der Patienten mit Nachweis einer Kaverne im Röntgen des Thorax wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 45% der Patienten ohne Kaverne ($p=0,001$).

	Kaverne in der RTU	keine Kaverne in der RTU
mikroskopisch offen	50 (68%)	89 (45%)
mikroskopisch geschlossen	24 (32%)	109 (55%)
gesamt	74 (100%)	198 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 68%	negativer prädiktiver Wert 55%
p-Wert	0,001	
odds ratio	2,551 (95% KI 1,455 – 4,474)	
Sens/Spec	36%/82%	

Tabelle 22 – Verteilung des Parameters „Kaverne im Röntgen des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p -Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Miliare Streuung im Röntgen

60% der Patienten bei denen eine miliare Streuung im Röntgen des Thorax befundet wurde der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt gegenüber 45% der Patienten ohne miliare Streuung ($p=0,688$).

	miliare Streuung in der RTU	keine miliare Streuung in der RTU
mikroskopisch offen	3 (60%)	136 (51%)
mikroskopisch geschlossen	2 (40%)	131 (49%)
gesamt	5 (100%)	267 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 60%	negativer prädiktiver Wert 49%
p-Wert	0,688	
odds ratio	1,445 (95% KI 0,238 – 8,787)	
Sens/Spec	3%/99%	

Tabelle 23 – Verteilung des Parameters „miliare Streuung im Röntgen des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p -Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Pleuraerguss im Röntgen

62% der Patienten mit Pleuraerguss im Röntgen des Thorax wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt, gegenüber 50% der Patienten ohne miliare Streuung ($p=0,211$).

	Pleuraerguss in der RTU	kein Pleuraerguss in der RTU
mikroskopisch offen	18 (62%)	121 (50%)
mikroskopisch geschlossen	11 (38%)	122 (50%)
gesamt	29 (100%)	243 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 62%	negativer prädiktiver Wert 50%
p-Wert	0,211	
odds ratio	1,650 (95% KI 0,748 – 3,693)	
Sens/Spec	13%/92%	

Tabelle 24 – Verteilung des Parameters „Pleuraerguss im Röntgen des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p -Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Beurteilung: Der Nachweis einer Kaverne ist mit einem mikroskopisch negativen Sputumstatus assoziiert. Wahrscheinlich ist, dass sich hier größere Mengen Mykobakterien sammeln und über einen Anschluss zum Bronchialsystem zu einer höheren Keimlast führen.

Der Nachweis eines Pleuraergusses, einer miliaren Streuung oder eines Infiltrates ist nicht mit einem unterschiedlichen Nachweis säurefester Stäbchen assoziiert.

3.4.3.2. Nachweis säurefester Stäbchen nach Befunden in der CT des Thorax

Infiltrat in der CT

49% der Patienten mit Diagnose eines Infiltrates in der CT wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt, gegenüber 54% der Patienten ohne Infiltrat ($p=0,491$).

	Infiltrat in der CT des Thorax	kein Infiltrat in der CT des Thorax
mikroskopisch offen	99 (49%)	42 (54%)
mikroskopisch geschlossen	102 (51%)	36 (46%)
gesamt	201 (100%)	78 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 49%	negativer prädiktiver Wert 46%
p-Wert	0,491	
odds ratio	0,832 (95% KI 0,493 – 1,405)	
Sens/Spec	70%/26%	

Tabelle 25 – Verteilung des Parameters „Infiltrat in der CT des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Kaverne in der CT

63% der Patienten mit Kaverne wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt, gegenüber 38% der Patienten ohne Kaverne ($p=0,000$).

	Kaverne in der CT des Thorax	keine Kaverne in der CT des Thorax
mikroskopisch offen	87 (63%)	54 (38%)
mikroskopisch geschlossen	51 (37%)	87 (62%)
gesamt	138 (100%)	141 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 63%	negativer prädiktiver Wert 62%
p-Wert	0,000	
odds ratio	2,748 (95% KI 1,693 – 4,426)	
Sens/Spec	62%/63%	

Tabelle 26 – Verteilung des Parameters „Kaverne in der CT des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Miliare Streuung in der CT

67% der Patienten mit miliarer Streuung wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt, gegenüber 50% der Patienten ohne miliare Streuung ($p=0,325$).

	miliare Streuung in der CT des Thorax	keine miliare Streuung in der CT des Thorax
mikroskopisch offen	6 (67%)	135 (50%)
mikroskopisch geschlossen	3 (33%)	135 (50%)
gesamt	9 (100%)	270 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 67%	negativer prädiktiver Wert 50%
p-Wert	0,325	
odds ratio	2,000 (95% KI 0,490 – 8,162)	
Sens/Spec	4%/98%	

Tabelle 27 – Verteilung des Parameters „miliare Streuung in der CT des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p -Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Pleuraerguss in der CT

63% der Patienten mit Pleuraerguss wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt, gegenüber 49% der Patienten ohne Pleuraerguss ($p=0,119$).

	Pleuraerguss in der CT des Thorax	kein Pleuraerguss in der CT des Thorax
mikroskopisch offen	22 (63%)	119 (49%)
mikroskopisch geschlossen	13 (37%)	125 (51%)
gesamt	35 (100%)	244 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 63%	negativer prädiktiver Wert 51%
p-Wert	0,119	
odds ratio	1,778 (95% KI 0,857 – 3,689)	
Sens/Spec	16%/91%	

Tabelle 28 – Verteilung des Parameters „Pleuraerguss in der CT des Thorax“ in den Kontagiositätsgruppen (p -Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Tree-in-bud-Zeichen in der CT

64% der Patienten mit „Tree-in-bud“-Zeichen wurden der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zugeteilt, gegenüber 46% der Patienten ohne „Tree-in-bud“-Zeichen (p=0,008).

	Tree-in-bud in der CT des Thorax	kein Tree-in-bud in der CT des Thorax
mikroskopisch offen	45 (64%)	96 (46%)
mikroskopisch geschlossen	25 (36%)	113 (54%)
gesamt	70 (100%)	209 (100%)
	positiver prädiktiver Wert 64%	negativer prädiktiver Wert 55%
p-Wert	0,008	
odds ratio	2,119 (95% KI 1,211 – 3,707)	
Sens/Spec	32%/82%	

Tabelle 29 – Verteilung des Parameters Tree-in-bud in der CT des Thorax in den Kontagiositätsgruppen (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

Beurteilung: Der Nachweis einer Kaverne und das „Tree in Bud“ Zeichen sind mit einem mikroskopisch positiven Sputumstatus assoziiert. Der Nachweis eines Infiltrates, einer miliaren Streuung oder eines Pleuraergusses sind nicht mit einem mikroskopisch positiven Sputumstatus assoziiert.

3.5. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Prävalenzen

	Prävalenz in der Kohorte	Prävalenz in der mikroskopisch offenen Gruppe	Prävalenz in der mikroskopisch geschlossenen Gruppe	Odds ratio	Sensitivität / Spezifität	p-Wert: mikroskopisch offen vs. mikroskopisch geschlossen
Anamnese und Befund in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität						
Gewichtsabnahme vorhanden	103/285 (36%)	69/143 (48%)	34/142 (24%)	2,962 (95% KI 1,786-4,913)	48% / 76%	0,000
Husten vorhanden	127/281 (45%)	85/147 (58%)	42/134 (31%)	3,003 (95% KI 1,839-4,903)	58% / 69%	0,000
Hämoptysen vorhanden	31/288 (11%)	25/151 (17%)	6/137 (4%)	4,332 (95% KI 1,720-10,913)	17% / 96%	0,001
TB in der Anamnese	72/265 (27%)	26/139 (19%)	46/126 (37%)	0,4 (95% KI 0,229-0,7)	19% / 64%	0,001
auffällige Auskultation	66/290 (23%)	41/147 (28%)	25/143 (18%)	1,826 (95% KI 1,040-3,203)	28% / 83%	0,035

	Prävalenz in der Kohorte	Prävalenz in der mikroskopisch offenen Gruppe	Prävalenz in der mikroskopisch geschlossenen Gruppe	Odds ratio	Sensitivität / Spezifität	p-Wert: mikroskopisch offen vs. mikroskopisch geschlossen
Befunde in der RTU in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität						
Infiltrat im Röntgen des Thorax	230/272 (85%)	115/139 (83%)	115/133 (87%)	0,75 (95% KI 0,386-1,456)	83% / 14%	0,394
Kaverne im Röntgen des Thorax	74/272 (27%)	50/139 (36%)	24/133 (18%)	2,551 (95% KI 1,455-4,474)	36% / 82%	0,001
miliare Streuung im Röntgen des Thorax	5/272 (2%)	3/139 (2%)	2/133 (2%)	1,445 (95% KI 0,238-8,787)	3% / 99%	0,688
Pleuraerguss im Röntgen des Thorax	29/272 (11%)	18/139 (13%)	11/133 (8%)	1,650 (95% KI 0,748-3,693)	13% / 92%	0,211
Befunde in der CT in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität						
Infiltrat in der CT des Thorax	201/279 (72%)	99/141 (70%)	102/138 (74%)	0,832 (95% KI 0,493-1,405)	70% / 26%	0,491
Kaverne in der CT des Thorax	138/279 (50%)	87/141 (62%)	51/138 (37%)	2,748 (95% KI 1,693-4,426)	62% / 63%	0,000
miliare Streuung in der CT des Thorax	9/279 (3%)	6/141 (4%)	3/138 (2%)	2,000 (95% KI 0,490-8,162)	4% / 98%	0,325

	Prävalenz in der Kohorte	Prävalenz in der mikroskopisch offenen Gruppe	Prävalenz in der mikroskopisch geschlossenen Gruppe	Odds ratio	Sensitivität / Spezifität	p-Wert: mikroskopisch offen vs. mikroskopisch geschlossen
<i>(Fortsetzung)</i> Befunde in der CT in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen als Hinweis auf die Kontagiosität						
Pleuraerguss in der CT des Thorax	35/279 (13%)	22/141 (16%)	13/138 (9%)	1,778 (95% KI 0,857- 3,689)	16% / 91%	0,119
Tree-in-bud in der CT des Thorax	70/279 (25%)	45/141 (32%)	25/138 (18%)	2,119 (95% KI 1,211- 3,707)	32% / 82%	0,008

Tabelle 30 – Prävalenz der prädiktiven Parameter unter allen Patienten sowie unter den mikroskopisch „offenen“ und mikroskopisch „geschlossenen“ Patienten (p-Wert: Chi-Quadrat nach Pearson)

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Betrachtet man die epidemiologischen Ergebnisse der Studie (Seite 51), fällt auf, dass Patienten nicht-deutscher Herkunft im Durchschnitt jünger sind als Patienten deutscher Herkunft (35,82 vs. 53,97 Jahre). Ebenso fällt auf, dass Patienten, deren Diagnose mittels aktiver Fallfindung gestellt wurde, jünger sind, als Patienten nach Diagnosestellung mittels passiver Fallfindung (30,9 vs. 45,4 Jahre). Aktiv gefundene Patienten sind häufiger nicht-deutscher Herkunft.

Bei Betrachtung der Merkmale in Anamnese und Untersuchung (Seite 52), ergab die Untersuchung, dass über 1/3 der Patienten mit einer behandlungspflichtigen Tuberkuloseerkrankung keine Symptome wie Gewichtsabnahme, Husten, Hämoptysen oder eine auffällige Auskultation zeigten. Hierbei zeigten Patienten nicht-deutscher Herkunft und Patienten mit Diagnose nach aktiver Fallfindung häufiger keine Symptome. (39% vs. 22% p-Wert: 0,013).

Nach Analyse der Röntgenbefunde (Seite 55), wurde festgestellt, dass 97% der untersuchten Patienten einen Befund aufwiesen, der mit einer aktiven Tuberkulose vereinbar ist und alle untersuchten Patienten einen auffälligen Röntgenbefund aufwiesen. Andererseits war bei 2/3 der Patienten (60%) nur ein unspezifisches Infiltrat aufgefallen.

Die Auswertung der Daten zu den CT-Befunden (Seite 56) zeigte, dass fast alle Patienten (98%) einen CT-Thoraxbefund aufwiesen (Infiltrat, Kaverne, miliare Streuung, Tree-in-bud-Zeichen oder Pleuraerguss), der mit einer aktiven Tuberkuloseerkrankung vereinbar ist. Kein Fall zeigte einen unauffälligen CT-Befund. In den vorliegenden Befunden wurde jedoch bei 29% nur ein unspezifisches Infiltrat beschrieben, ohne Veränderungen, die typisch für eine Tuberkuloseerkrankung sind.

Bei einem Vergleich der Befunde in Röntgen und CT (Seite 57) fiel auf, dass in den CT-Befunden häufiger Kavernen beschrieben werden.

Eine Auswertung der Patienten nach Kontagiosität anhand des Nachweises säurefester Stäbchen (Seite 58) ergab, dass die Hälfte der Patienten als mikroskopisch „offen“ eingestuft wurde. Weiterhin waren Patienten mit nicht-deutscher Herkunft oder Diagnose nach aktiver Fallfindung seltener als mikroskopisch „offen“ eingestuft worden.

Eine zuvor durchgemachte Tuberkuloseerkrankung wurde mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, einen mikroskopisch positiven Sputumbefund aufzuweisen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem mikroskopisch positiven Sputumbefund, häufiger Symptome wie Gewichtsabnahme, Husten, Hämoptysen und eine auffällige Auskultation aufwiesen.

Betrachtet man den SFS Status in Bezug auf die Röntgenbefunde, fällt auf, dass der Nachweis einer Kaverne mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert ist, einen mikroskopisch positiven Sputumbefund zu haben.

Bei der Frage nach dem Sputumstatus brachten Nachweise von Pleuraergüssen, einer miliaren Streuung oder eines Infiltrates keine weitere Differenzierung.

Bei Einstufung des SFS Status in Bezug auf die CT-Befunde, zeigte sich, dass der Nachweis einer Kaverne oder eines Tree-in-bud-Zeichens häufiger mit einem mikroskopisch positiven Befund zusammenfiel. Hingegen war der Nachweis eines Infiltrates, einer miliaren Streuung oder eines Pleuraergusses nicht mit einem unterschiedlichen Sputumbefund assoziiert.

3.7. Beantwortung der gestellten Fragen

Wie häufig sind auffällige Befunde in Anamnese und Untersuchung bei Patienten mit einer Lungentuberkulose?

Ca. 1/3 der Patienten zeigt keinen auffälligen Befund in Anamnese und Untersuchung.

Hämoptysen sind kein häufiges Symptom unter Patienten mit Lungentuberkulose (10%).

Bei drei Vierteln der TB-Patienten ist die Auskultation nicht auffällig.

Etwa zwei Drittel der TB-Patienten hatte eine Gewichtsabnahme bemerkt.

Husten ist bei über der Hälfte der TB-Patienten nicht vorhanden (52%).

Bei Patienten, die nach aktiver Fallfindung identifiziert werden, ist der Anteil von Patienten ohne Symptome oder Auffälligkeiten in der Untersuchung mit 56% deutlich höher.

Wie häufig sind in Röntgen und CT Befunde bei TB-Patienten, die hinweisend auf eine TB sind (Kaverne, miliare Streuung, Tree-in-bud-Zeichen)?

Fast alle Patienten (97%) zeigen einen Röntgenbefund der mit einer aktiven Tuberkulose vereinbar ist. 100% der untersuchten Patienten haben einen auffälligen Röntgenbefund.

Im Röntgenbild findet sich bei 29% der Patienten ein TB-typischer Befund.

In der CT des Thorax finden sich bei 63% der Patienten TB-typische Zeichen. Hier ist ein Bezug mit der gewählten Terminologie wahrscheinlich.

Wie häufig findet sich im Röntgen und CT lediglich ein unspezifisches Infiltrat, das als vereinbar mit einer TB, aber ohne Kaverne, miliare Streuung, Tree-in-bud oder Pleuraerguss beschrieben wird?

Fast zwei Drittel der Patienten (60%) zeigen im Röntgen nur ein unspezifisches Infiltrat im Röntgen und keine TB-Befunde, wie eine Kaverne, miliare Streuung oder einen Pleuraerguss.

In der CT-Untersuchung finden sich hingegen bei nur 29% der Patienten ein unspezifisches Infiltrat, ohne weitere TB-typische Befunde.

Welche Parameter können beim Erstkontakt mit einem TB-Patienten im Anamnesegespräch Hinweise auf eine mikroskopisch „offene“ Lungentuberkulose geben?

Vor allem Husten, Hämoptysen und Gewichtsverlust und eine auffällige Auskultation können Hinweise auf einen mikroskopisch positiven Sputumbefund geben. Hatten Patienten bereits anamnestisch eine TB durchgemacht, waren sie häufiger mikroskopisch negativ.

Welche Parameter liefern keine Hinweise auf den Sputumstatus?

Bei den radiologischen Parametern Infiltrat, miliare Streuung und Pleuraerguss in Röntgen und CT konnten mit den vorliegenden Daten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen berechnet werden. Sie liefern in der vorliegenden Untersuchung somit keine Hinweise auf den Sputumstatus.

Gibt es radiologische Zeichen, die mit einer hohen Keimlast im Sputum verbunden sind?

Wurde bei einem Patienten im Röntgen oder CT eine Kaverne nachgewiesen, war er häufiger mikroskopisch positiv als negativ. Wurde in der CT Untersuchung ein Tree-in-bud-Zeichen beschrieben, waren die Patienten ebenfalls häufiger mikroskopisch positiv.

4. Diskussion

Befunde, die eine mikroskopisch positive Lungentuberkulose sicher anzeigen, sind im klinischen Alltag meist erst einige Tage nach Aufnahme verfügbar. Klinisches Bild, Anamnese und radiologische Befunde werden in einem deutschen Krankenhaus innerhalb kürzester Zeit erhoben. Dabei stellt sich die Frage, ob diese Befunde dem klinischen Arzt eine erste Einordnung bezüglich der Kontagiosität ermöglichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Parameter zu finden, die den klinisch tätigen Arzt in der Entscheidung über Isolationsmaßnahmen unterstützen und Tuberkuloseerkrankte in einer für Deutschland repräsentativen Kohorte auf besondere Eigenschaften zu untersuchen.

Hierzu wurde ein „Real-Life-Setting“ gewählt, das die Arbeitsabläufe in einer großen Klinik in Deutschland sowie die entsprechende Patientenklientel widerspiegelt. Im Besonderen stellt das untersuchte Patientenkollektiv eine typische urbane, gemischte Population aus unterschiedlichen Altersgruppen und Ethnien dar.

Nach eingehender Literaturrecherche zum vorliegenden Thema konnte festgestellt werden, dass keine vergleichbare Untersuchung existiert. Somit ist erstmalig eine Aussage über die Einstufung des SFS-Status und somit, näherungsweise auch der Ansteckungsfähigkeit nach anamnestischen, klinischen und radiologischen Kriterien innerhalb einer urbanen Population in Deutschland möglich.

Im Erhebungszeitraum erfolgte ein Wechsel des beauftragten Labors für die mikrobiologische TB-Diagnostik am Klinikum Dortmund. Beide Labore verwendeten unterschiedliche Analysekits, die jedoch eine sehr ähnliche Aussagekraft bezüglich des TB-Nachweises aufweisen (siehe 3.6. Gewinnung und Versand von mikrobiologischen Proben).

In einer exemplarischen Vergleichsstudie in einem Hochinzidenzland wurden Auramin- und Kinyoun-Färbung miteinander verglichen, wobei sich kleinere Unterschiede in Sensitivität und Spezifität zeigten (Auramin Sens.: 100%, Spez.: 95,6% und Kinyoun Sens.: 96,4%, Spez.: 99,5%) (155).

Demnach sind beide Methoden als gleichwertig zu betrachten.

Die Einstufung der Kontagiosität erfolgte nach der Sputummikroskopie.

Grundsätzlich kann hierbei eine Kontamination mit Umweltmykobakterien nicht ausgeschlossen werden.

Bei allen Patienten der Kohorte handelt es sich jedoch um Patienten mit der Entlassungsdiagnose „Lungentuberkulose“, sodass dieser Umstand im Nachhinein ausgeschlossen wurde. Die Diagnose wurde auf Grundlage der gültigen Leitlinien und Falldefinition gestellt.

Selbstverständlich hängt die Kontagiosität eines TB-Patienten von unterschiedlichen Faktoren ab. Neben der Keimlast im Sputum, spielt auch die Konsistenz des Sputum und somit die Wahrscheinlichkeit droplets zu bilden eine Rolle. Schließlich sind Stärke und Frequenz des Hustenstoßes ein ebenso wichtiger Faktor für die Verbreitung von Krankheitserregern (39).

Ein wichtiges Maß für die Einschätzung der Kontagiosität eines Patienten ist die Anzahl an Sekundärfällen durch diesen.

Da in der vorliegenden Untersuchung keine epidemiologischen Daten zu Sekundärfällen der Patienten vorlagen, erfolgte die Einstufung des Ansteckungsstatus nach der Sputummikroskopie.

4.1. Bewertung der Ergebnisse

Deutschland ist seit vielen Jahren ein Niedriginzidenzland. Der größte Teil der Tuberkuloseerkrankungen spielt sich in Afrika, Asien und Osteuropa ab. Dementsprechend wird in diesen Regionen ein Großteil der Studien zur TB durchgeführt. Aus diesen Überlegungen ergibt sich die Frage, ob sich die Eigenschaften von TB-Patienten in einem Niedriginzidenzland von den Daten von Patienten aus Hochinzidenzländern unterscheiden. Vor allem in Bezug auf die Merkmale in Anamnese und Untersuchung scheinen vergleichende Studien nicht vorzuliegen.

4.1.1. Demographie und Epidemiologie

Das Geschlechterverhältnis der erhobenen Daten ist mit 76% männlichen Patienten vergleichbar mit den Daten des aktuellen TB-Berichts (67,7%) (21).

Die untersuchte Kohorte wies eine ähnliche Verteilung zwischen ausländischen und deutschen Staatsbürgern auf wie die bundesweite Analyse. Im Bundesdurchschnitt waren im Jahr 2019 63% der Erkrankten ausländische Staatsangehörige (22). In der untersuchten Gruppe waren es 72%.

Dieser Unterschied könnte dadurch zu erklären sein, dass viele Asylbewerber im Rahmen des Aufnahmescreenings dem Klinikum Dortmund zugewiesen wurden.

Ein großer Teil der Patienten im östlichen Ruhrgebiet mit auffälliger RTU im Asylaufnahmescreening wird in das Klinikum Dortmund zugewiesen. Dementsprechend werden in der Kohorte der ausländischen Patienten, auch viele aktive Erkrankungen diagnostiziert und behandelt.

Der Altersdurchschnitt in den erhobenen Studiendaten wurde mit 40,4 Jahre berechnet. Der Altersmedian aller TB-Erkrankungen im Jahr 2019 in Deutschland wurde im TB-Bericht mit 37 Jahren angegeben (14). In der vorliegenden Studie konnte der Altersmedian mit 37 Jahren berechnet werden. Daten zum Altersmedian in der bundesweiten Analyse lagen jedoch nicht gesondert für die Patienten mit Lungentuberkulose vor.

In der vorliegenden Untersuchung war aufgefallen, dass Patienten nicht-deutscher Herkunft im Durchschnitt jünger waren als Patienten aus Deutschland (35,8 vs. 54 Jahre).

Ebenso fiel ein großer Altersunterschied zwischen den Patienten nach aktiver bzw. passiver Fallfindung auf (30,9 vs. 45,4 Jahre).

Diese Unterschiede sind durch den hohen Anteil an Asylsuchenden unter den nicht-deutschen Patienten zu erklären und durchaus plausibel. Ein großer Anteil von Asylsuchenden kam im Jahr 2015 aus Syrien, Albanien, Kosovo, Afghanistan und Irak. Diese Asylsuchenden sind im Durchschnitt eher jünger. Gründe könnten Fluchtrouten und -bedingungen sein.

Laut Asylbericht der Bundesregierung von 2015 macht die Altersgruppe der Migranten zwischen 18 und 35 Jahren einen Anteil von 50,6 % aus. Eine große Gruppe mit 31,1 % stellen die unter 18-Jährigen dar. Somit ist der Anteil von Migranten über 35 Jahre vergleichsweise gering (18,3 %) (23). Diese Verteilung lässt erkennen, dass eher junge Menschen die Bundesrepublik im Rahmen eines Asylverfahrens aufsuchen.

Die Gruppe der Patienten mit einer „offenen“ Lungentuberkulose und positiver Mikroskopie war im Jahr 2019 in Deutschland mit 47,6% aufgefallen (21). Dieser Anteil betrug in der Studienpopulation 50,5%.

Somit stimmen die vorliegenden Daten mit deutschen epidemiologischen Daten zur TB derart überein, dass die untersuchte Kohorte als repräsentativ für die Situation in Deutschland angesehen werden kann.

4.1.2. Anlass der Diagnosestellung

In der untersuchten Kohorte fiel auf, dass Patienten nach aktiver Fallfindung häufiger schwach- als hochkontagiös waren (64% vs. 37%). Im Gegensatz dazu waren Patienten nach passiver Fallfindung häufiger hochansteckend als schwachansteckend (58% vs. 42%).

Im Rahmen einer aktiven Fallfindung durch systematisches Screening und Untersuchungen im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen werden häufiger Erkrankungen entdeckt, die sich in einem frühen Stadium befinden. In frühen Krankheitsstadien sind spezifische Symptome nicht zu erwarten. Es ist also durchaus plausibel, dass Patienten, die mit Symptomen einer Tuberkuloseerkrankung das Gesundheitssystem aufsuchen, eher mikroskopisch „offen“ sind, als Patienten, die durch Screening erkannt werden.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist, dass Patienten, deren Diagnose nach aktiver Fallfindung gestellt wurde, nur in 56% keine TB-typischen Symptome aufweisen. Scheinbar leiden Patienten, die nicht wegen einer Erkrankung das Gesundheitssystem aufgesucht haben und erst mittels aktiver Fallfindung erkannt wurden, bei genauerer Anamnese häufig doch an TB-Symptomen. Offenbar trugen die Symptomausprägung oder andere Gründe (z. B. organisatorische Gründe, Strapazen einer Flucht, Unkenntnis des Gesundheitssystems) dazu bei, dass trotz TB-typischen Symptomen kein Arzt aufgesucht wurde. Möglicherweise spielen hier auch der kulturelle Hintergrund und der Umgang mit Krankheit eine Rolle.

Eine genaue Anamnese mittels genauer Befragung über Symptome einer Tuberkuloseerkrankung scheint trotz Screeninguntersuchungen ein wichtiges Instrument in der Diagnostik einer aktiven Erkrankung zu sein.

Eine Studie in einem Niedriginzidenzland unter Asylsuchenden verglich die Effektivität eines Interviewscreening mit einem radiologischen Screening. Diese Studie zeigte, dass ein rein Interview-basiertes Screening mehr aktive Erkrankungen übersieht und zu einer Verzögerung der Behandlung führt (159).

Zudem hat ein Interview-basiertes Screening die Nachteile einer kostenintensiven Anlaufstelle für Durchführung und Auswertung, sowie die Sprachbarriere.

Schließlich ergeben die Daten, dass ein großer Anteil der Patienten, der erst nach aktivem Screening bzw. Untersuchung ohne Beschwerden erkannt wird, an einer hochansteckenden Tuberkuloseerkrankung leidet. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit der aktiven Fallfindung, um Infektionsketten zu unterbrechen und Infizierte Personen ohne Symptome zu erkennen.

4.1.3. Herkunft

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass Patienten mit deutscher Herkunft häufiger mikroskopisch positiv sind als mikroskopisch negativ (64% vs. 36%). Bei Patienten nicht-deutscher Herkunft zeigte sich eine andere Verteilung. Hier war eine relativ ausgeglichene Verteilung in den Gruppen nach SFS-Status aufgefallen (mikroskopisch positiv: 48%, mikroskopisch negativ: 52%).

Die untersuchten Parameter Herkunft und Anlass der Diagnosestellung (aktive/passive Fallfindung) sind in der vorliegenden Arbeit eng miteinander verknüpft. Den größten Teil der Patienten, die mittels aktiver Fallfindung erkannt wurden, stellt die Gruppe der Asylsuchenden. Diese Gruppe erfüllt somit auch das Kriterium der nicht-deutschen Herkunft. Nur drei Patienten mit deutscher Herkunft wurden mittels aktiver Fallfindung erkannt.

Patienten aus Deutschland waren in der vorliegenden Untersuchung häufiger mikroskopisch positiv. Wie im Abschnitt 4.1. Demographische Daten der Kohorte beschrieben wurde, sind Patienten aus Deutschland im Durchschnitt deutlich älter als Patienten ausländischer Herkunft.

Diese Zahlen sprechen für einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf in den beiden Gruppen. So ist bei ausländischen Patienten, die im Durchschnitt eher jünger sind, eher von einer Primärinfektion auszugehen. Hier spielen sicher auch die Lebensbedingungen im Herkunftsland, die Fluchtbedingungen und damit Immunsuppression durch Infektionen oder Unterernährung eine Rolle (73).

Bei Patienten deutscher Herkunft ist hingegen von einer Reaktivierung durch Karzinomerkrankungen oder Immunsuppression durch Begleiterkrankungen im Alter auszugehen. Dies könnte eine Erklärung für die höhere Keimlast im Sputum der deutschen Patienten sein.

Eine weitere, mögliche Erklärung für die höhere Keimlast im Sputum der Patienten aus Deutschland könnte eine unterschiedliche, immunologische Prädisposition für den Krankheitsverlauf einer Tuberkuloseerkrankung sein (133, 152) (vgl. 1.1.4. Pathogenese der Tuberkuloseerkrankung).

Beim Ergebnis der höheren Keimlast im Sputum von deutschen Patienten können epidemiologische und auch genetische Faktoren eine Rolle zu spielen. Hier ergibt sich ein interessanter Ansatz für weitere Untersuchungen zur Ansteckungsfähigkeit von Einheimischen und Migranten aus unterschiedlichen Ländern.

4.1.4. Merkmale in Anamnese und Untersuchung

Es muss berücksichtigt werden, dass eine aktive Tuberkuloseerkrankung vollkommen asymptomatisch verlaufen kann (50, 92): Untersuchungen über Symptome der Tuberkulose legen nahe, dass 5 bis 43,7% der Patienten mit nachgewiesener Tuberkuloseerkrankung keine Symptome einer TB zeigen (5, 74, 75, 113, 116). Diese Streubreite der unterschiedlichen Studienergebnisse zeigt auch, dass in unterschiedlichen Populationen stark unterschiedliche Symptompräsentationen vorliegen können.

In der Literatur zum Thema Symptome einer Tuberkuloseerkrankung finden sich keine Studien, die einen Zusammenhang zwischen Keimlast im Sputum und Symptomen erklären.

Husten

In der vorliegenden Studie wurde bei 43% der Patienten Husten festgestellt. Unter den mikroskopisch positiven Patienten war der Anteil der Patienten mit Husten 58%. Sensitivität und Spezifität konnten mit 58% bzw. 69% berechnet werden.

Wie in Abschnitt 1.3.1.1. Husten beschrieben, führt eine vermehrte Produktion von Entzündungsmediatoren durch eine pulmonale Entzündung zu Husten. Nachvollziehbar ist, dass eine starke Entzündungsreaktion durch eine hohe Keimlast in der Lunge vermehrt zu Husten führt.

In einem Review der WHO zum aktiven Screening wurde die Aussagekraft von Husten untersucht. Dabei wurde Husten, unabhängig von seiner Dauer, mit einer gepoolten Sensitivität von 57% und einer gepoolten Spezifität von 80% bei kulturpositiven TB-Patienten bewertet (185).

In einer Studie in einer Region mit hoher TB- und HIV-Prävalenz wurde die Sensitivität des Hustens bei Patienten mit einer Tuberkuloseerkrankung mit 67,1% beschrieben; die Spezifität lag mit 76,6% etwas höher (5). In einer Schweizer Studie zum Screening von Asylbewerbern anhand eines Fragebogens bei kulturpositiven TB-Fällen zeigte Husten eine Sensitivität von 38% und eine Spezifität von 89% (159).

In den Empfehlungen zur Infektionsprävention des DZK wird eine Besserung der klinischen Symptome und besonders der Hustensymptomatik unter Therapie als Marker für eine adäquate Abnahme der Erregervitalität gewertet (199).

Husten als Bestandteil des Symptomkomplexes der TB scheint also kein geeignetes Mittel zum Ausschluss oder zur Diagnose einer Erkrankung zu sein, liegt aber in den meisten Fällen bei Erkrankten mit hohem Keimnachweis vor.

Eine grundsätzliche Überlegung zum Zusammenhang zwischen Husten und Kontagiosität ist, dass TB-Patienten mit hoher Hustenfrequenz selbstverständlich mehr Aerosole produzieren und aus diesem Grund eine größere Ansteckungsgefahr für seine Umwelt darstellt.

Trotzdem ist der Zusammenhang zwischen Husten und Kontagiosität nicht vollständig geklärt. Der Zusammenhang zwischen Ort der Aerosolproduktion und die gleichzeitige Anwesenheit von vermehrungsfähigen Bakterien scheint einen entscheidenden Einfluss zu haben (39, 142).

Dieser aus der TB- und Aerosolforschung bekannte Zusammenhang ist im Rahmen der aktuellen Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Pandemie in den Blickpunkt des epidemiologischen und politischen Interesses gerückt.

Gewichtsverlust

In der vorliegenden Studie wurde bei 34% der Patienten Gewichtsverlust festgestellt. Unter den mikroskopisch positiven Patienten war der Anteil der Patienten mit Gewichtsverlust 48%. Sensitivität und Spezifität konnten mit 48% bzw. 76% berechnet werden.

Kommt es durch eine Entzündungsreaktion aufgrund von Tuberkulosebakterien zu einer Abnahme von Körpergewicht, liegt meist ein fortgeschrittener Krankheitsverlauf vor. Plausibel ist in diesem Zusammenhang, dass zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung bereits eine starke Vermehrung der

Tuberkulosebakterien stattgefunden hat und eine hohe Keimlast im Sputum nachweisbar ist.

In einer Studie unter Asylbewerbern in einem Niedriginzidenzland hatte der Gewichtsverlust unter den kulturpositiven Patienten eine Sensitivität von 34% und eine Spezifität von 85% (159).

In einer kenianischen Prävalenzuntersuchung zur TB und zu TB-typischen Symptomen in der Bevölkerung wurde bei 62% (n=67) der erfassten TB-Fälle ein Gewichtsverlust festgestellt (75). Hierbei wurde die Änderung im Sitz der Kleidung als Marker für Gewichtsverlust untersucht. Unter den TB-Fällen in einer sambianischen Prävalenzuntersuchung war bei 55,7% (n=44) der Erkrankten ein Gewichtsverlust aufgefallen (5).

Obwohl Gewichtsverlust zu den TB-typischen Symptomen gehört, liegt er in der vorliegenden Studie nur bei 34% der Patienten vor. Untersuchungen in Hochprävalenzregionen mit jedoch nur geringer Patientenzahl zeigten einen Gewichtsverlust bei einer Mehrheit der Patienten (5, 75). Die einzige Untersuchung in einem Niedriginzidenzland kommt bei Sensitivität und Spezifität zu ähnlichen Zahlen wie die vorliegende Untersuchung (159).

Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede könnte die hohe HIV-Prävalenz in den untersuchten afrikanischen Regionen sein. Denkbar scheint eine schnellere Entzündungsausbreitung der Tuberkulose bei HIV-Patienten mit stärkerer Abnahme von Gewicht.

Von allen 95 Patienten mit Gewichtsverlust, zu denen Angaben zur Herkunft vorlagen, waren 31 (33%) Patienten aus Deutschland und 64 (67%) Patienten nicht deutscher Herkunft ($p=0,01$).

Hämoptysen

In der vorliegenden Studie wurde bei 10% der Patienten Hämoptysen festgestellt. Unter den mikroskopisch positiven Patienten war der Anteil der Patienten mit Hämoptysen 17%. Sensitivität und Spezifität wurden mit 17% bzw. 96% berechnet.

Eine schwere Entzündungsreaktion durch ein starkes Keimwachstum kann zu einer Schleimhaut- oder Gefäßarrosion mit daraus resultierenden Hämoptysen führen. Trotzdem ist Hämoptysen unter den mikroskopisch positiven Patienten kein häufiges Symptom.

Die Angaben zur Prävalenz von Hämoptysen bei Tuberkulose schwanken in den Literaturangaben zwischen 20 - 30% (122).

In einer Prävalenzstudie in Westkenia wurde unter den erkannten TB-Fällen eine Prävalenz von Hämoptysen von 7% (n=9) angegeben (75).

Zusammenfassend scheint es sich bei Hämoptysen um kein häufiges Symptom der Tuberkulose zu handeln. Dennoch wird Hämoptysen zu den TB-typischen Symptomen gezählt. Bei Hämoptysen ist bei Vorliegen einer Gefäßarrosion von einem schweren Gewebeschaden auszugehen. Dieser ist erst bei einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zu erwarten. Dies könnte eine Begründung für die niedrige Prävalenz in der Studienpopulation sein.

Tuberkulose in der Anamnese

Von den 299 untersuchten Patienten hatten 72 Personen bereits eine Tuberkuloseerkrankung durchgemacht. In der mikroskopisch positiven Gruppe hatten 19% Patienten eine TB durchgemacht, in der schwach ansteckenden Gruppe waren es 37%. Die Sensitivität und Spezifität wurden mit 19 bzw. 64% berechnet.

Hatte ein Patient bereits in der Vergangenheit eine Tuberkuloseerkrankung durchgemacht, konnte also eine Risikoreduktion in Bezug auf den Nachweis säurefester Stäbchen gezeigt werden.

Hier kann von einem „protektiven Faktor“ gesprochen werden. Mögliche Erklärung könnte eine „Schutzwirkung“ des Immunsystems nach früherer, abgelaufener TB sein, was eine effektivere Keimkontrolle zur Folge haben könnte. In einer Studie konnte im Mäusemodell bei exogener Reinfektion eine bessere Keimkontrolle beobachtet werden (83). Verschiedene Untersuchungen beschäftigen sich mit der Rolle von B-Zellen und Antikörpern bei der TB-Keimkontrolle im Organismus (68, 173, 174).

Eine wahrscheinlichere Erklärung ist jedoch die schnellere Diagnose der Erkrankung durch Nachsorgeuntersuchungen oder die ausführlichere Diagnostik bei Patienten mit TB in der Anamnese.

Fieber

In der vorliegenden Untersuchung wurde Fieber nicht als möglicher Prädiktor betrachtet. Grund dafür war, die lückenhafte Dokumentation in der

Aufnahmeuntersuchung (siehe 3.1. Erhebungsplanung). Zusätzlich muss beachtet werden, dass aufgrund der binären Codierung in der Studie ein cut-off Wert gewählt werden müsste, der aufgrund einer fehlenden, einheitlichen Definition von Fieber schwer anzugeben ist.

In einer Prävalenzstudie zur TB und assoziierten Symptomen in Kenia wurde eine Prävalenz von Fieber von 51% (n=63) unter den TB-Fällen beobachtet (75). Eine weitere Studie zur Prävalenz der TB in Sambia erbrachte eine Fieber-Prävalenz von 53% (n=42) (5).

Bei der abschließenden Bewertung dieser Ergebnisse muss in Betracht gezogen werden, dass es sich bei allen oben genannten Regionen um Gegenden handelt, die eine hohe HIV-Durchseuchung aufweisen (bis zu 28,6%).

Aufgrund der anzunehmenden Immunologischen Interaktion von TB und HIV sowie der grundlegenden, infektiologischen Grundsätze von TB-Patienten mit HIV-Infektion scheinen diese Ergebnisse auf die untersuchte Studienpopulation nicht beziehbar. Der Zusammenhang zwischen Fieber und dem Nachweis säurefester Stäbchen bleibt somit weiter ungeklärt.

Nachtschweiß

In der vorliegenden Studie wurde Nachtschweiß nicht als Parameter in die Untersuchung mit einbezogen. Eine differenzierte Dokumentation des Parameters Nachtschweiß wurde in den Dokumentationsbögen häufig nicht durchgeführt. Häufig wurde nur die „B-Symptomatik“ dokumentiert, jedoch nicht die einzelnen Symptome dieses Symptomkomplexes. Zudem scheint Nachtschweiß ein schwer zu erfassender und nicht scharf abzugrenzender Parameter zu sein, dessen Erhebungsqualität sehr vom subjektiven Empfinden des Patienten abhängt. Eine einheitliche Definition von Nachtschweiß findet sich in der Literatur nicht.

In einer schweizerischen Untersuchung unter kulturpositiven Asylbewerbern zeigte Nachtschweiß eine Sensitivität von 17% und eine Spezifität von 93% (159).

In einer afrikanischen Prävalenzerhebung zur TB und deren Symptomen wurde Nachtschweiß bei 54% (n=67) der TB-Fälle beobachtet (75).

Die Prävalenz von Nachtschweiß unter TB-Fällen die im Rahmen einer Prävalenzstudie erkannt wurden, lag in einer anderen afrikanischen Studie bei 49% (n=39) (5). Ein Bezug auf die Kontagiosität konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

Keine TB-Symptome

Unter den untersuchten Patienten der Kohorte zeigten 34% keine Auffälligkeiten in Anamnese oder Untersuchung. Der Anteil unter den mikroskopisch positiven Patienten war mit 20% aufgefallen und unter den mikroskopisch negativen Patienten waren 50% ohne Auffälligkeiten in Anamnese und Untersuchung.

Weiterhin zeigte die Untersuchung, dass Patienten, deren Diagnose nach aktiver Fallfindung gestellt wurde, nur in 56% keine TB-Symptome zeigten (p-Wert=0,000).

Ebenso war aufgefallen, dass Patienten mit ausländischer Herkunft häufiger ohne Symptome einer TB sind, als Patienten aus Deutschland (22% vs. 39%), wenngleich das Ergebnis als statistisch nicht signifikant berechnet wurde. Dieses statistische Ergebnis könnte in der kleinen Gruppe der Patienten aus Deutschland (n=14) begründet sein.

Eine Studie zeigte ähnliche Unterschiede in der Symptompräsentation zwischen Immigranten und einheimischen TB-Patienten in einem Niedriginzidenzland (103). Hier zeigten neue Einwanderer deutlich seltener Symptome als Einheimische oder schon länger im Land lebende Ausländer.

Als Ursache für diese Auffälligkeit kann das systematische Tuberkulosescreening von Asylsuchenden in Deutschland angesehen werden. Ein großer Teil der untersuchten Studienpatienten mit ausländischer Herkunft wurden nach einer auffälligen RTU zur Abklärung zugewiesen. Erkrankungen wurden daher eher in früheren Stadien erkannt, in denen sich noch keine spezifischen Symptome ausgebildet hatten.

4.1.5. Merkmale in Röntgen und CT des Thorax

4.1.5.1. Röntgen des Thorax

In der untersuchten Kohorte hatten 97% der Patienten einen Befund in der RTU, der mit einer aktiven Tuberkuloseerkrankung zu vereinbaren ist. Alle Patienten hatten einen auffälligen Röntgenbefund.

Allein ein Infiltrat und keine weiteren auffälligen Befunde in der RTU zeigten 60% der Patienten. Einschränkend muss hierbei festgehalten werden, dass bei der Auswertung der Befunde in den RTU, die Begriffe „Rundherd“, „Konsolidierung“ und „Infiltrat“ unter dem Begriff „Infiltrat“ zusammengefasst wurden.

Eine Abgrenzung zu einer nicht-tuberkulösen Pneumonie scheint demnach eine wichtige Aufgabe für den Kliniker zu sein.

Patienten mit Nachweis einer Kaverne im Röntgen des Thorax wurden häufiger der mikroskopisch positiven Gruppe zugeordnet als der mikroskopisch negativen (36% vs. 18%). Sensitivität und Spezifität konnten mit 36% bzw. 82% berechnet werden.

Dieses Ergebnis scheint im klinischen Kontext durchaus plausibel.

Kommt es im Verlaufe einer Tuberkuloseerkrankung zur Ausbildung von Kavernen, ist der Krankheitsverlauf fortgeschritten. Haben diese Kavernen als unmittelbarer Herd der Vermehrung der Mykobakterien Anschluss an das Bronchialsystem, ist eine hohe Keimlast im Atemwegssekret zu erwarten. Der Nachweis einer Kaverne kann somit als Kriterium für die Isolationspflichtigkeit angesehen werden.

Eine ähnliche Aussage wird von einer US-Studie getroffen, die zeigte, dass die Abwesenheit von Kavernen im Röntgen des Thorax eine schnellere Sputumkonversion zur Folge hatte (77).

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte für den Nachweis eines Pleuraergusses und einer miliaren Streuung kein statistisch signifikantes Ergebnis berechnet werden.

Aufgrund klinischer Erfahrung wäre bei Nachweis einer miliaren Streuung keine hohe Keimlast im Sputum zu erwarten. Auch ein führendes Lehrbuch spricht von einer meist negativen Sputummikroskopie (129). Erklärungen für dieses Phänomen finden sich in der Literatur jedoch nicht.

Denkbar ist, dass die hohe Entzündungsaktivität eine hohe Kontagiosität bedingen könnte. Andererseits liegt wegen der hämatogenen Streuung möglicherweise keine starke alveoläre Bakterienpräsenz vor.

Ist ein Pleuraerguss nachweisbar, spricht dies für eine entzündliche Beteiligung der Pleura. Eine Erhöhung der Ansteckungskraft ist hier, wegen des geschlossenen Kompartimentes der Pleura nicht zu erwarten.

4.1.5.2. CT des Thorax

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass 98% der Patienten ein Ergebnis in der CT des Thorax aufwiesen, das mit einer aktiven Tuberkuloseerkrankung vereinbar ist. In keinem Fall konnte eine unauffällige CT-Untersuchung ausgewertet werden.

Dennoch zeigten 29% der Patienten nur ein unspezifisches Infiltrat.

Das Tree-in-bud-Zeichen als TB-typisches und lokalisiertes Infiltrat war in der Studie ebenfalls mit einer Risikoerhöhung für eine positive Sputummikroskopie vergesellschaftet. 32% der Patienten mit positivem Tree-in-bud-Zeichen konnten der mikroskopisch positiven Gruppe zugeordnet werden, 18% der mikroskopisch negativen Gruppe. Sensitivität und Spezifität wurden mit 32% bzw. 82% berechnet.

Eine Erklärung für die höhere Ansteckungsgefahr bei positivem Tree-in-bud-Zeichen könnte der enge Bezug des Infiltrats zum Bronchus sein, der eine höhere Keimlast in den Atemwegen zulässt.

Das Tree-in-bud-Zeichen kann somit einen ersten Hinweis auf den Sputumstatus geben, eignet sich jedoch zum Ausschluss einer hohen Keimlast im Sputum nicht.

Wurde in der CT Untersuchung eine Kaverne nachgewiesen, waren die Patienten deutlich öfter der mikroskopisch positiven Gruppe zugeordnet worden, als der mikroskopisch negativen (62% vs. 37%). Sensitivität und Spezifität wurden mit 62% bzw. 63% berechnet.

Ähnlich wie der Nachweis von Kavernen im Röntgen des Thorax kann auch der Nachweis von Kavernen in der CT des Thorax als Kriterium für die Isolation gesehen werden.

4.1.5.3. Vergleich von CT und Röntgen des Thorax

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass in den CT Untersuchungen weniger Infiltrate beschrieben wurden, als in den RTU. Gleichzeitig wurden in den CT Untersuchungen deutlich mehr Kavernen beschrieben (50%) als in den RTU (27%).

Setzt man diese beiden Ergebnisse in Bezug zueinander, ist es plausibel, dass kleinere Kavernen im Röntgenbild als Infiltrate erkannt wurden und, aufgrund der

höheren Auflösung und der Schnittbildtechnik, in der CT-Untersuchung schließlich als Kavernen erkannt wurden.

Ebenso wurden vermutlich Befunde im Röntgenbild als Infiltrate beschrieben, die in der CT-Untersuchung als Tree-in-bud-Phänomen beschrieben wurden.

Die Tatsache, dass bei der Erhebung der Befunde in den RTU, unscharf benutzte Begriffe wie „Konsolidierung“ und „Rundherd“ unter Infiltrat zusammengefasst wurden, spielt beim Vergleich beider Verfahren eine Rolle.

Grundsätzlich kann die CT-Untersuchung als das sensitivere Verfahren zur Diagnostik der Befunde einer Lungentuberkulose angesehen werden.

Aufgrund eines fehlenden „Wahren Wertes“ (im statistischen Sinne) in der untersuchten Kohorte kann keine grundsätzliche Aussage über den Vergleich der beiden Verfahren getroffen werden.

4.2. Einordnung der Ergebnisse in den klinischen Kontext

4.2.1. Schutzmaßnahmen

Empfehlungen für Schutzmaßnahmen im stationären Umfeld im internationalen Vergleich

Die Empfehlungen verschiedener internationaler Vereinigungen wurden von Wischnewski et al. 2006 vergleichend zusammengefasst. Allen Empfehlungen gemeinsam ist, dass Patienten mit einer „offenen“ Lungentuberkulose in einem Isolierzimmer untergebracht werden. Schleusen oder spezielle Unterdrucksysteme werden nur vereinzelt gefordert. Besonderer Wert wird in allen Empfehlungen auf einen adäquaten, geprüften Atemschutz für das Personal sowie auf die Schulung des Personals im Umgang mit kontagiösen Patienten gelegt. Die Empfehlungen wurden von Wischnewski et al in einer Tabelle zusammengefasst (Tabelle 31).

	Center for Disease Control, USA 2005	Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society, 2000	Public Health Agency of Canada, 2000	Deutsches Zentralkomitee für Tuberkulose, 2012
Isolierzimmer	ja	ja	ja	ja
Schleuse	nicht gefordert	nicht gefordert	empfohlen	nicht gefordert
Unterdruck	ja	keine Angabe	empfohlen	nicht gefordert
Luft-Wechselfrequenz	6x/Stunde	keine Angaben	6x/Stunde	gute Lüftung
Atemschutz	ja, geprüft (National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH))	nur bei Multi Drug Resistant Tuberculosis oder besonderer Exposition	ja, NIOSH zertifiziert, 95% Filtereffizienz oder höher, <10% Leckage	ja, bei Kontakt (z. B. FFP2 oder FFP3)
Schutzkittel	nur bei erwarteter Kontamination	nein	nicht explizit genannt	nur bei engem Kontakt (z. B. Pflege)
Handschuhe	nur bei erwarteter Kontamination	nein	nicht explizit genannt	nur bei engem Kontakt
Personalschulung	ja	ja	ja	ja
Flächendesinfektion	ja, routinemäßig, keine explizite Forderung nach Tuberkuloziden	keine Empfehlung zur Raumlufedesinfektion, keine Angaben zur Flächendesinfektion	Reinigung	während der Infektiosität des Patienten tägliche Desinfektion der patientennahen Flächen

Tabelle 31 - Übersicht über die Empfehlungen zu Schutzmaßnahmen vor Tuberkuloseerregern im klinischen Umfeld, (modifiziert und aktualisiert) aus: N. Wischnewski und M. Mielke, Prävention der nosokomialen Übertragung der Tuberkulose - Übersicht über verschiedene nationale Empfehlungen (180)

4.2.2. Screeninguntersuchungen

Einordnung von Screeninguntersuchungen

Als Vorteile der radiologischen Screeninguntersuchung werden vor allem die relativ hohe Sensitivität und Spezifität (87% bzw. 89%) genannt. Außerdem bietet die radiologische Untersuchung den Vorteil, dass die Auswertung von den Angaben des Untersuchten unabhängig ist. Eine Interpretation von Symptomen und die Sprachbarriere spielen somit keine Rolle (150). Überlegungen, die Anzahl an RTU zu begrenzen, indem Asylsuchende gezielt anhand der Inzidenz im Herkunftsland ausgewählt werden, wurden diskutiert und aufgrund schlechter epidemiologischer Daten, vor allem in Krisengebieten, verworfen.

Zu einer symptomorientierten Untersuchung der Asylsuchenden – dabei handelt es sich im engeren Sinne nicht um Screening - nahm das RKI ebenfalls Stellung. Hier wurden Husten und andere tuberkuloseartige Symptome bei TB-Patienten

mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 61% bewertet (186). Andere Untersuchungen zeigen, dass zwischen 5% und 43,7% der Patienten mit einer „offenen“ Lungentuberkulose keine Symptome aufwiesen (5, 74, 75, 113, 116).

In einer Schweizer Studie wurde die radiologische Screeningmethode mit einer individuellen Beurteilung anhand von Herkunft, Anamnese und Symptomen verglichen. Die Sensitivität der RTU wurde in dieser Erhebung mit 100% angegeben, gegenüber einer Sensitivität von 55% bei der Interviewuntersuchung. Die Spezifität wurde mit 89,9% (RTU) gegenüber 96% (Interview) beschrieben. Die höhere Sensitivität der RTU führte in der Studie zu einer deutlichen Reduktion der Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn, im Median 6 gegenüber 25 Tagen (159).

Die vorliegende Untersuchung stellt ebenso wie die Schweizer Studie zu Screeningmethoden bei den Befunden zu Gewichtsabnahme und Husten eine Sensitivität von 48% bzw. 58% fest. Diese Ergebnisse liegen auf einem ähnlichen Niveau wie die Sensitivität von 55% bei Interviewscreening.

Auch bei der Spezifität zeigt die vorliegende Studie ähnliche Ergebnisse wie die oben genannte Studie. Bei Hämoptysen und Gewichtsabnahme konnte eine Spezifität von 96% bzw. 76% berechnet werden.

Auch in der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass kein Patient mit einer TB ein unauffälliges Röntgenbild zeigt, jedoch Patienten die keine Auffälligkeiten in Anamnese und Untersuchung zeigen, vergleichsweise häufig sind (34%).

Bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse kann die Gesamtaussage der oben genannten Studie von Schneeberger Geisler et al nur unterstrichen werden. Das Verlassen des systematischen Röntgenscreenings und die Einführung eines Interviewbasierten Screenings, würde viele behandlungsbedürftige Patienten übersehen.

4.2.3. Kontagiosität

Anamnese/Untersuchung und Kontagiosität

Die wichtige Frage, ob sich anhand von Auffälligkeiten in Anamnese oder Untersuchung Rückschlüsse auf die Kontagiosität ziehen lassen, hat eine starke klinische Relevanz.

Obwohl einschränkend festgehalten werden muss, dass die Einstufung der Kontagiosität einzig anhand des mikroskopischen Sputumstatus getroffen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten der mikroskopisch „offenen“ Gruppe zum Aufnahmezeitpunkt ansteckend waren (siehe Tabelle 2).

Erstmalig konnte gezeigt werden, dass Patienten mit bestimmten Auffälligkeiten eher mikroskopisch „offen“ waren als mit anderen (siehe 4.6. Zusammenfassung der Ergebnisse).

Allgemeiner gefasst kann festgehalten werden, dass Patienten mit mindestens einer Auffälligkeit in Anamnese und/oder Untersuchung häufiger mikroskopisch „offen“ waren als Patienten ohne solche Auffälligkeiten. Hat ein pTB-Patient Symptome oder ist die Untersuchung auffällig, kann demnach von einer höheren Keimlast im Sputum ausgegangen werden.

Es konnte erstmalig festgestellt werden, dass Patienten aus Deutschland häufiger als mikroskopisch „offen“ eingestuft wurden als Patienten aus dem Ausland. Wahrscheinlichste Erklärung ist hier der Zusammenhang mit der aktiven Fallfindung, bei der Patienten aus dem Ausland häufig in früheren Krankheitsstadien diagnostiziert werden, bevor eine positive Sputummikroskopie auftritt.

Der Anlass der Diagnosestellung sollte somit immer die Einschätzung der Ansteckungsfähigkeit mit eingehen. Patienten, die nach aktiver Fallfindung gefunden wurden, waren weniger häufig mikroskopisch „offen“.

4.2.4. TB-typische Symptome

Die Prävalenz der tuberkulosetypischen Symptome wurde in zwei Studien mit afrikanischem Patientenkontext untersucht (siehe Tabelle 32).

Im Vergleich mit den vorliegenden Daten fällt eine geringere Prävalenz von Patienten, die von Gewichtsabnahme betroffen waren, auf.

Dies könnte auf einen höheren Anteil von Patienten mit HIV bzw. AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) in den beiden afrikanischen Regionen, in denen die Vergleichsstudien durchgeführt worden waren, zurückzuführen sein. Ein weiterer Grund dafür, dass in den beiden afrikanischen Studien eine hohe Zahl von Patienten mit Gewichtsabnahme dokumentiert wurde, könnte im eingeschränkten Zugang zu ärztlicher Versorgung bestehen, da dies dazu führt, dass Tuberkuloseerkrankungen erst in späten Stadien erkannt werden.

Symptom	Studie	Ayles et al (5)	van't Hoog et al (75)	vorliegende Studie
		Prävalenz unter TB-Patienten (%)	Prävalenz unter TB-Patienten (%)	Prävalenz unter TB-Patienten (%)
Husten		(> 21 Tage) 43	(≥ 2 Wochen) 52	(jede Dauer) 43
Gewichtsverlust		56	67	34
Hämoptysen		nicht angegeben	7	10
Fieber		53	(> 7 Tage) 17	nicht erhoben
Nachtschweiß		49	(> 7 Tage) 20	nicht erhoben
TB in der Anamnese		11	nicht angegeben	24
keine Symptome		10	10	34
Population		Sambia	Westkenia	deutsche Ballungsraumbevölkerung und Asylverfahren

Tabelle 32 – Vergleich der Prävalenz von tuberkuloseartigen Symptomen aus unterschiedlichen Studien mit der Prävalenz in der vorliegenden Studie

Es fällt eine deutlich höhere Prävalenz von Patienten mit einer TB-Erkrankung in der Vorgeschichte auf.

Hier könnte ebenfalls die eingeschränkte medizinische Versorgung in den afrikanischen Ländern eine Ursache sein, wodurch die zweifelsfreie Diagnostik einer Tuberkuloseerkrankung erschwert wird. Symptome einer Tuberkuloseinfektion werden vom Patienten nicht als solche identifiziert, sodass eine weitere Diagnostik oft erst in späteren Krankheitsstadien eingeleitet wird. Eine endgültige Diagnose und deren Mitteilung an den Patienten ist ebenfalls nicht durchweg zu erwarten. Alternative Heilmethoden, die in Afrika weit verbreitet sind, können bei der Diagnosestellung der Tuberkulose ebenfalls eine Rolle spielen.

Weiterhin fällt in der vorliegenden Untersuchung der höhere Anteil an Patienten ohne Symptome auf.

Hierfür könnte das in Deutschland durchgeführte systematische TB-Screening eine Ursache sein. TB-Erkrankungen werden bereits in sehr frühen Stadien, in denen sich Symptome nur in sehr geringem Ausmaß oder gar nicht zeigen, erkannt und behandelt. Ein solches Screening ist für weniger entwickelte Länder selten flächendeckend verfügbar.

Unter Berücksichtigung dieser Unterschiede sind die vorliegenden Daten als insgesamt plausibel anzusehen.

4.2.5. Nicht TB-typische Symptome

Erstmals liegen Daten vor, die zeigen, dass 56% der Patienten mit einer diagnostizierten Tuberkuloseerkrankung, die mittels der aktiven Fallfindung gefunden wurden, keine TB-typischen Symptome zeigen. Unter allen Patienten der Studie sind es 34%.

Dieses Ergebnis untermauert die Entscheidung, dass Screeningmethoden, die auf Anamnese und Untersuchung basieren, in Deutschland nicht zur Anwendung kommen. Für den klinisch tätigen Arzt spielt dieses Ergebnis eine entscheidende Rolle, da es zeigt, dass knapp ein Drittel der TB-Patienten keine Symptome zeigt. Eine Unterscheidung in die unterschiedlichen Risikogruppen, nach denen die Screeninguntersuchungen vorgenommen werden, ist sinnvoll, um Patienten mit einer aktiven TB-Erkrankung nicht zu übersehen.

4.2.6. Rolle der PCR

Die Einstufung der Kontagiosität erfolgte nach dem Sputumbefund. Wie unter 1.3. Diagnostik der Lungentuberkulose beschrieben, wird bei der Erstdiagnose neben der kulturellen Anzucht häufig zusätzlich eine PCR-Untersuchung des Sputums durchgeführt.

Auf eine Einordnung der Ansteckungsfähigkeit anhand des PCR-Ergebnisses wurde wegen zu geringer diagnostischer Relevanz verzichtet.

Zum einen liegt die untere Nachweisgrenze der PCR-Kits zwischen der von Kultur und Mikroskopie, was die Einteilung erschwert. Weiterhin können inaktivierte *M. tuberculosis* oder Fragmente davon ein positives PCR-Ergebnis ergeben, sodass eine positive PCR nicht zwingend mit einer erhöhten Ansteckungsgefahr einhergeht. Ähnliches gilt zwar auch für die Färbung und Mikroskopie, die ebenfalls nicht zwischen vermehrungsfähigen und toten Bakterien zu unterscheiden vermag, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit einer ansteckenden TB bei einem positiven mikroskopischen Befund ungleich höher. Selbstverständlich wurde in der klinischen Praxis der PCR-Befund zur Diagnosestellung der Tuberkuloseerkrankung berücksichtigt.

Die Einstufung der Kontagiosität sollte keine Darstellung von ausgeschiedenen Keimen zum Aufnahmezeitpunkt sein. Vielmehr sollte festgestellt werden, welche Patienten bei Aufnahme durch einen Kliniker im Rückblick isolationspflichtig gewesen wären. Entsprechend den nationalen Leitlinien wurden somit Patienten, die negative Mikroskopiebefunde des Sputums aufwiesen, als schwach oder nur

gering ansteckend (entsprechend der Leitlinie nicht isolationspflichtig) eingestuft. Dieses Verfahren wird im klinischen Alltag als ein Entscheidungskriterium für die Anordnung oder Aufhebung von Isolationsmaßnahmen benutzt.

Entsprechend dem Studiendesign unter der Berücksichtigung des „real-life“ Ansatzes wurden die Patienten, wie im klinischen Alltag, üblich als isolationspflichtig oder nicht isolationspflichtig eingestuft.

4.2.7. Stellenwert von Röntgen und CT-Diagnostik

Von allen Studienpatienten hatten 97% eine auffällige Pathologie im Röntgen des Thorax, welche mit einer TB vereinbar sein können. 3 % der Patienten hatten andere, teils maskierende Auffälligkeiten im Röntgenbild (siehe 4.3.1. Röntgen des Thorax).

Insgesamt war somit keine RTU ohne pathologischen Befund, allerdings war die Mehrheit der Befunde nicht TB-typisch, so war bei 60 % lediglich ein Infiltrat gesehen worden.

TB-typische Befunde stellen somit nicht die Mehrheit der erfassten Befunde dar. Dem klinisch tätigen Arzt kann dieses Ergebnis zeigen, dass bei Patienten mit einem hinreichenden Verdacht unklare Befunde unbedingt und konsequent weiter geklärt werden sollten. Hinter vielen unterschiedlichen Befunden, die an andere respiratorische Erkrankungen denken lassen, kann sich eine aktive Tuberkuloseerkrankung verstecken.

Gerade vor dem Hintergrund, dass wenige Patienten mit aktiver Tuberkuloseerkrankung Symptome der Tuberkulose zeigen, ist die radiologische Abklärung umso wichtiger.

Das in Deutschland durchgeführte TB-Screening mittels RTU scheint demnach sinnvoll und gerechtfertigt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die schon genannte Schweizer Studie (159).

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung fällt ein hoher Anteil von Patienten auf, die eine CT-Diagnostik erhielten (93%). Die CT-Untersuchung bei Verdacht auf Lungentuberkulose gehört nicht zur Standarduntersuchung nach Leitlinie, kann aber bei unklaren Befunden zur weiteren Diagnostik eingesetzt werden.

Eine Begründung dafür, warum die CT-Diagnostik häufig zum Einsatz kam, liegt darin, dass Patienten mit unklaren Röntgenpathologien häufig zur weiteren Abklärung in den stationären Bereich eingewiesen werden. Bei dem größten Teil

der Patienten mit Lungentuberkulose fallen unklare Befunde in der Röntgendiagnostik auf, die im weiteren Verlauf abgeklärt werden. Dabei ist wiederum die CT-Diagnostik das Mittel der Wahl.

Die Ergebnisse konnten zeigen, dass in der CT-Untersuchung mehr TB-typische Befunde nachgewiesen werden konnten als in der RTU. Der Einsatz von CT-Untersuchungen zur Klärung unklarer Röntgenbefunde scheint also gerechtfertigt. Weiterhin wird die CT-Diagnostik aufgrund ihrer schnellen und flächendeckenden Verfügbarkeit in Deutschland immer häufiger eingesetzt. Viele Zuweisungen von niedergelassenen Ärzten erfolgten bereits nach einer ambulant durchgeführten CT. Ebenso wird häufig bei unklaren Befunden im Rahmen des TB-Screenings unmittelbar eine CT-Untersuchung durchgeführt.

Grundsätzlich kann die CT aufgrund ihrer höheren Auflösung und aufgrund zusätzlicher Schnittebenen als das sensitivere Verfahren angesehen werden. Zum Nachweis von TB-typischen Pathologien können „low-dose“ Techniken der CT zum Einsatz kommen. Eine entsprechende Empfehlung macht hier auch die Leitlinie (156).

Auf Grundlage der vorliegenden Daten konnte festgestellt werden, dass Infiltrate, miliare Streuung und Nachweis eines Pleuraergusses keine verlässlichen Kriterien zur Einstufung der Kontagiosität sind.

Im Falle der miliaren Streuung ist die Fallzahl der vorliegenden Studie sehr gering. Ist der Krankheitsverlauf bereits so weit fortgeschritten und das Immunsystem des Patienten nicht mehr in der Lage, die Verbreitung der Tuberkuloseerreger im Körper einzudämmen, wäre zu erwarten, dass die Verbreitung von Keimen über die Atemwegssekrete ebenso nicht mehr zu verhindern ist. Hier wäre eine gesonderte Studie zum Sputumstatus oder der Kontagiosität von Patienten mit Miliartuberkulose hilfreich.

Es gibt keine „perfekten“ Diagnostika der Tuberkulose. Der Goldstandard der Diagnostik einer aktiven Tuberkuloseerkrankung besteht bereits seit langem in der Bakterienkultur. Mit einer Sensitivität von etwa 90% ist sie das empfindlichste Mittel zum Nachweis einer aktiven Tuberkulose (32). Weitere Analysemethoden weisen eine Sensitivität zwischen 60 % und 90% auf (siehe 1.3. Diagnostik der Lungentuberkulose). Die Einstufung der Kontagiosität erfolgt im klinischen Alltag ebenfalls anhand dieser diagnostischen Mittel.

Mit den vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass auch anamnestische, klinische und radiologische Zeichen die Kontagiosität mit einer vergleichbaren Zuverlässigkeit anzeigen können.

4.2.8. Einfluss auf das klinische Management

Dass das Vorliegen bestimmter Symptome einer Erkrankung Einfluss auf das klinische Management haben kann, zeigt die aktuelle COVID-19 Pandemie. Bereits in einer frühen Phase der Pandemie wurden Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen als Symptom einer COVID-19 Infektion identifiziert. Obwohl es sich um ein unspezifisches Symptom handelt und die diagnostische Wertigkeit noch nicht abschließend eingeschätzt werden kann, hat die Abfrage dieses Symptoms Einzug in viele Screeningfragebögen gehalten (z.B. niedergelassene Ärzte oder Zahnärzte). Die Inzidenzen von Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen unter COVID-19 Patienten waren in verschiedenen Untersuchungen mit 15,3% bis 86% beschrieben worden (33, 110, 111, 154, 182). Eine Studie geht von einer Sensitivität von 65% und einer Spezifität von 97% für den Verlust des Geruchssinns aus (67).

Ähnlich wie in der vorliegenden Studie hat eine positive Abfrage dieses Symptoms die Isolation bzw. die Änderung des klinischen Managements zur Folge (z.B. erweiterte, persönliche Schutzausstattung des medizinischen Personals, Absonderung des Patienten in einen gesonderten Bereich, Einleitung von weiterer Diagnostik).

In der vorliegenden Studie konnten Prädiktoren identifiziert werden, die Hinweise geben können, ob Patienten, retrospektiv als mikroskopisch „offen“ eingestuft werden.

Anamnestische Parameter und Untersuchungsbefunde können keine endgültige Gewissheit über die Ansteckungsfähigkeit geben, aber in der Aufnahmesituation auf eine Anpassung des Isolationsregimes oder das klinische Management hinweisen, wie es im Rahmen der derzeitigen Pandemie passiert.

Selbstverständlich sind die Rahmenbedingungen in einer Pandemie mit einer Viruserkrankung und die Einschätzung der Ansteckungsfähigkeit eines TB-Patienten nur bedingt vergleichbar. Jedoch zeigt der Vergleich, dass bei einer entsprechend hohen Vortestwahrscheinlichkeit ein klinisches Symptom zu einem hilfreichen Instrument zur Einstufung werden kann.

Wie bei allen Diagnostika der Tuberkulose, muss stets das klinische Gesamtbild aus anamnestischen, radiologischen, laborchemischen und mikrobiologischen Befunden bewertet werden. Die in der Aufnahmesituation zu erhebenden Parameter wie Husten oder Hämoptysen (Sensitivität: 48% bzw. 58%) bzw. eine Kaverne in Röntgen oder CT (Sensitivität: 36% bzw. 62%) können eine frühzeitige Isolation, noch in der Aufnahmesituation rechtfertigen.

Ebenso gibt diese Studie erstmals einen guten Überblick über die epidemiologischen Eigenschaften von TB-Patienten in einer deutschen Großstadt und zeigt dem klinisch tätigen Arzt, wie sich Symptome und radiologische Befunde bei diesen Patienten verteilen. Vor allem für Ärzte außerhalb von Zentren und mit wenig Erfahrung in der Diagnostik von Tuberkulosepatienten können die gewonnenen Daten über die Symptompräsentation und die radiologischen Eigenschaften von Tuberkulosepatienten in Deutschland, bei der Erstellung eines klinischen Bildes hilfreich sein.

Im Vergleich der beiden untersuchten, radiologischen Untersuchungsmethoden erbrachte die Untersuchung, dass eine CT-Diagnostik häufig TB-typische Zeichen aufdeckt. Die vorliegende Arbeit sieht somit die Herangehensweise bestätigt, dass bei unklaren Befunden in der Röntgenuntersuchung, eine CT-Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Des Weiteren können die Ergebnisse dieser Studie dabei helfen, kontagiöse Kranke frühzeitig zu erkennen und Umgebungsuntersuchungen früher als bisher einzuleiten. Das Abwarten von mikrobiologischen Befunden kann die Meldung an die zuständige Behörde und die Einleitung von Kontaktnachverfolgungen um einige Tage verzögern. Die frühzeitige Kontaktnachverfolgung erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass bei Kontaktpersonen eine Chemoprophylaxe ausreichend ist und Infektionsketten erfolgreich unterbrochen werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse dieser Studie dafür sprechen, dass das klinische Management von TB-Patienten angepasst werden sollte. Bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt des Patientenmanagements (z.B. bei telefonischer Ankündigung des Patienten oder beim ersten Kontakt mit dem Pflegepersonal) sollten Fragen nach Gewichtsabnahme, Husten und Hämoptysen gestellt werden.

Da auch eine telemedizinische (Video-)Konsultation von Ärzten immer mehr zur Routine wird, kann auch hier eine erste Einschätzung der Ansteckungsfähigkeit eines TB Patienten geschehen. Hierbei wird der unmittelbare Kontakt von Arzt und Patient verhindert und eine Ansteckung kann ausgeschlossen werden.

Liegen radiologische Befunde aus RTU oder CT-Untersuchung vor, sollte der Nachweis (im Rahmen der Befundung) mit der sofortigen Information an die behandelnden Mitarbeiter verknüpft sein.

In beiden oben genannten Fällen sollte die sofortige Absonderung des Patienten eingeleitet werden.

In zukünftigen Arbeiten sollten diese Parameter weiter untersucht werden. Ziel könnte die Entwicklung eines klinischen Score sein, der den SFS-Status und die Ansteckungsfähigkeit derart einschätzt, dass das klinische Management auf diesen Befunden aufbauen kann. Unter Umständen kann eine Kombination aus klinischen und radiologischen Parametern hier ein Vorteil sein. Auch die vergangene Zeit seit Symptombeginn könnte hier, ähnlich wie im Falle von COVID-19, eine Einschätzung der Keimlast in den Atemwegssekreten geben. Ebenso sollte es Ziel von zukünftigen Arbeiten sein, den Verlauf von Symptomen und Befunden der klinischen Untersuchung, zu untersuchen, mit dem Ziel den Zeitpunkt für die Aufhebung von Isolationsmaßnahmen zu ermitteln. Ziel sollte ebenfalls sein, weitere anamnestische Parameter zu erheben, die bei der Einstufung des Sputumstatus und der Ansteckungsfähigkeit helfen können.

4.3. Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Studie konnte wesentliche Aspekte der klinischen Tuberkulose und ihrer Keimlast im Sputum mit hinreichender Aussagekraft beschreiben.

Dennoch ergeben sich Limitation.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beruhen auf den Daten aus einer monozentrischen Studie. Dieses Studiendesign wurde aufgrund von optimierten Organisationsabläufen und aufgrund der damit verbundenen Reduktion von Fehlerquellen in der Datenerhebung gewählt.

Fehlerquellen wie Fehldiagnosen (klinische Fehldiagnosen oder Fehldiagnosen im Labor), Fehler bei der Codierung und die oft gegebene Sprachbarriere bei der Anamnese, bleiben davon unberührt. Eine sorgfältige Durchsicht jeder einzelnen Patientenakte durch den Autor gewährleistete eine Minimierung dieser Fehler.

Insbesondere bei fehlendem mikrobiologischem Befund (Diagnose nach Kategorie A oder B nach RKI) ist von einem erhöhten Risiko einer Fehldiagnose auszugehen.

Ein rein retrospektives Design geht grundsätzlich mit einigen Nachteilen einher. Hierzu gehört eine fehlende Randomisierung der Patienten und eine uneinheitliche Erfassung der anamnestischen Parameter. Klinische Befunde und anamnestische Kriterien werden von verschiedenen Untersuchern vermutlich geringfügig unterschiedlich bewertet. Diesbezüglich hätte ein prospektives Design mit Entwurf eines Studienanamnesebogens und einer Schulung der ärztlichen Mitarbeiter zur Vereinheitlichung beitragen können.

Der Datensatz basiert ausschließlich auf den retrospektiv erhobenen Daten aus der Anamnese und aus den prospektiven Befunden der Radiologie und Mikrobiologie. Ein prospektiver Ansatz hätte ebenso auf diese retrospektiv ausgewerteten Daten zurückgegriffen.

Zur Auswertung wurde eine binäre Codierung gewählt, da es sich dabei um ein einfach zu erhebendes Mittel im Aufnahmeprozess handelt, bei dem ein umständliches Einstufen der erhobenen Parameter in Kategorien entfällt. Wie auch Moore et al zeigten, führt dieses Verfahren in einer vergleichbaren Untersuchung nicht zu einer verringerten Aussagekraft (134).

Eine Auswahl von geeigneten Abstufungen der einzelnen Parameter nach verschiedenen Leitlinien oder Übersichtsartikeln entfällt somit und führt zu einer besseren Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse beim klinisch tätigen Arzt.

Da die Kriterien zur Einstufung des SFS-Status sowie die bewerteten anamnestischen, klinischen und radiologischen Parameter als binäre Codierungen (positiv/negativ) erfasst wurden, fließt der Ausprägungsgrad als zusätzliche Fehlerquelle bei der Erhebung nicht in die Auswertung mit ein.

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor im Studiendesign ist der „incorporation bias“. Hierbei handelt es sich um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Untersuchung eines diagnostischen Mittels, welches selbst Teil des Referenzstandards ist. Die vorliegende Studie umfasst ausschließlich Patienten, die eine diagnostizierte Lungentuberkulose aufwiesen.

Ziel war es, den Sputumstatus anhand von Prädiktoren zu evaluieren und die Eigenschaften von TB-Erkrankten zu erfassen. Dieser Sputumbefund war gleichzeitig auch Bestandteil der Diagnose der pTB.

In einem systematischen Review konnten Whiting et al keine signifikanten Unterschiede in der diagnostischen odds ratio zeigen, wenn der untersuchte Parameter Teil des Referenzstandards war (178). Trotz des „bias“ ist also von einem zuverlässigen Ergebnis auszugehen.

Es erfolgte keine Unterscheidung hinsichtlich der einzelnen Herkunftsländer, da die Erfassung in den Aufnahmebögen unvollständig war. Diesbezüglich hätte die unterschiedliche Inzidenz in den Herkunftsländern der Patienten mit ausländischer Herkunft gegebenenfalls weitere Hinweise auf den Sputumstatus geben können. In vielen Ländern der Welt ist die Tuberkuloseinzidenz jedoch nicht mit zuverlässigen Daten belegbar.

Bei der Auswertung der Röntgenbefunde wurden nur ausgewählte Begriffe der radiologischen Diagnostik berücksichtigt. Kam keiner der ausgewählten TB-typischen Befunde im radiologischen Befund vor, wurde das Röntgenbild als „unauffällig“ eingestuft. Selbstverständlich können auch andere Angaben letztendlich auf eine Lungentuberkulose hinweisen. Trotzdem scheint die alleinige Bildgebung ein verlässliches Mittel zur Tuberkulosedagnostik zu sein.

Diese Einstufung spiegelt jedoch den klinischen Einschätzungsprozess des behandelnden Arztes wider, der mithilfe einer Reihe von diagnostischen Mitteln und Symptomen die Wahrscheinlichkeit einer mikroskopisch „offenen“ Tuberkulose abschätzen muss.

Bekanntermaßen besteht zwischen einer HIV-Infektion und einer Tuberkuloseerkrankung ein sehr starker Zusammenhang. Aufgrund der extrem kleinen Zahl von Patienten mit einer HIV-Infektion wurde der Parameter „HIV-Infektion“ nicht in der Untersuchung berücksichtigt, sodass darüber keine Aussage möglich ist.

Die Einstufung der Ansteckungsfähigkeit wurde allein anhand des Sputumbefundes vorgenommen. Wie oben erwähnt, hängt die Ansteckungsfähigkeit eines TB-Patienten, neben der Keimlast im Sputum auch von anderen Faktoren ab. Da in den Krankenhausunterlagen keine Daten zu

Sekundärfällen vorlagen, schied dieser Parameter zur Einstufung der Kontagiosität aus.

Da die vorliegende Studie die Einstufung der Ansteckungsfähigkeit nachbilden sollte, wie sie auch der klinisch tätige Arzt vornimmt, wurde gemäß Leitlinie hier der Befund der Sputummikroskopie gewählt. Die Auswertung von Sekundärfällen durch die Patienten hätte hier noch zur Verbesserung des Ergebnisses beigetragen.

4.4. Ausblick

Die vorliegende Studie hat neue Erkenntnisse zum mikroskopischen Sputumstatus von Tuberkulosepatienten in Deutschland erbracht. Insbesondere für den Umgang mit TB-Patienten in der Aufnahmesituation im Krankenhaus sind diese neuen und bisher nicht bekannten Daten sehr hilfreich.

Die o. g. Limitationen zeigen aber auch, dass die Studienergebnisse Fragen offenlassen müssen.

So basieren die meisten Daten über die allgemeine Kontagiosität der TB auf wenigen Studien (u. a. in Flugzeugen). Obwohl nach heutigen Standards methodisch unzureichend, müssen diese Studien auch mangels Alternativen als Grundlage aufwendiger Umgebungsuntersuchungen verwendet werden. Hier besteht dringender Forschungsbedarf.

In verschiedenen Arbeiten ist bereits ein Wandel der Symptome der Tuberkulose beschrieben worden. Hier besteht Bedarf an weiteren Studien, die die Ausprägung und Vielfalt der Symptome untersuchen (6, 175).

Weiterhin sollte der Einfluss von Begleiterkrankungen, wie Krebserkrankungen oder Herz-Kreislaufkrankungen, sowie die zunehmende Polypharmazie auf die Ausprägung von Symptomen weiter erforscht werden. Dies scheinen hinsichtlich der Altersentwicklung in Deutschland einflussreiche Parameter zu sein.

Als neue Methode, um die Infektiosität eines Patienten mit Lungentuberkulose einzuschätzen, wurde vor einigen Jahren die Methode der Messung von Aerosolen, die durch Husten induziert werden, vorgestellt. Bei dieser Methode werden die beim Husten produzierten Aerosole aufgefangen und anschließend deren Kultur untersucht (56). Bei dieser Methode werden die tatsächlich beim Husten verbreiteten Keime gemessen, sodass nicht auf den Surrogatmarker des mikroskopischen oder kulturellen Sputumbefundes zurückgegriffen werden muss.

Die Perspektive, in Zukunft mit Point-of-care-Geräten eine unmittelbare und patientennahe Sofortdiagnostik innerhalb weniger Stunden einschließlich einer Aussage über das Vorliegen einer Antibiotikaresistenz zu erhalten, wurde von wissenschaftlichen Studien in Aussicht gestellt und dürfte dem klinisch tätigen Arzt die alltägliche Arbeit erleichtern. Insbesondere das „next generation sequencing“ soll in Zukunft den Nachweis von Arzneimittelresistenzen bei *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) verbessern (69, 109, 131).

Kürzlich wurde die Weiterentwicklung des Cepheid Gene Xpert MTB/RIF®-Kit, das Cepheid Gene Xpert MTB/RIF ultra ®-Kit vorgestellt. Erste Studien bescheinigen eine höhere Sensitivität, vor allem auch unter HIV positiven TB-Patienten, jedoch eine etwas geringere Spezifität zum Nachweis von MTB (27, 40).

Neue Nachweismethoden auf der Ebene von Nanopartikeln sind aktuell Gegenstand der Forschung. In neuesten Studien wird ein Ausblick auf eine genaue, kostengünstige und schnelle Diagnostik von aktiver TB, Nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTBM) und Antibiotikaresistenzen gegeben (43).

Ein weiterer, interessanter Ansatz ist die Einbindung von künstlicher Intelligenz in die klinischen Entscheidungen. Mit Hilfe von maschineller Auswertung von Daten ist es möglich, eine unfassbare Menge an Daten auszuwerten und auf gewisse Fragestellungen anzuwenden. Oftmals fehlt in der schnelllebigen Medizin die Zeit, groß angelegte Studien zu einzelnen Fragestellungen durchzuführen. Durch Studienplanung, Antragsstellung, Datensammlung und Auswertung vergehen in großen Multicenterstudien oftmals mehrere Jahre. Hier könnte die Auswertung durch künstliche Intelligenz eine kontinuierliche Auswertung von täglich erfassten, klinischen Daten leisten.

Bei der Auswertung von Röntgenbildern wurden bereits maschinell unterstützte Verfahren entwickelt (165) .

Auch bei der Frage der Kontagiosität könnte eine Analyse durch Algorithmen, basierend auf den vorgelegten Studienergebnissen, den behandelnden Ärzten eine erste Einschätzung geben, ob der soeben untersuchte Patient ansteckend ist oder nicht. Erste Untersuchungen in diesem Feld laufen aktuell (58).

5. Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit thematisiert die Vorhersage der Kontagiosität der Lungentuberkulose, gemessen am mikroskopischen Nachweis von Mykobakterien im Sputum, und ihre klinischen Eigenschaften. Ziel war es, klinische und radiologische Prädiktoren zu finden.

In einer retrospektiven Kohortenstudie an einem Zentrum in einer Großstadt wurde eine für Deutschland repräsentative Kohorte von Patienten mit Lungentuberkulose in eine hochansteckende (mikroskopischer Nachweis säurefester Stäbchenbakterien im Sputum) und eine gering ansteckende Gruppe (kein Nachweis) eingeteilt. Die Auswahl von typischen Symptomen für eine Lungentuberkulose und typischen radiologischen Befunden erfolgte per Literaturrecherche. Die statistische Analyse wurde mittels Vier-Felder-Tafeln und entsprechender Signifikanzberechnung durchgeführt.

Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass vor allem Hämoptysen, Husten und Gewichtsabnahme, sowie Auffälligkeiten in der Auskultation häufiger mit dem Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum assoziiert sind. Ebenso wurde gezeigt, dass der Nachweis einer Kaverne und eines Tree-in-bud-Zeichens in der Computertomographie häufiger mit einer mikroskopisch positiven Lungentuberkulose korreliert. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass der radiologische Nachweis eines Pleuraergusses, eines Infiltrates oder einer miliaren Streuung keine geeigneten Mittel sind, um das zuverlässige Vorliegen von säurefesten Stäbchen im Sputum anzuzeigen.

In der Kohorte zeigten 34% der Patienten keine typischen Symptome einer Lungentuberkulose, jedoch gelang bei Patienten mit Symptomen eher ein mikroskopischer Nachweis als bei solchen ohne Symptome. Der radiologische Nachweis eines zu einer aktiven Tuberkulose passenden Befundes gelang in 97% mittels Röntgen, der Einsatz der Computertomographie kann diesen Anteil möglicherweise noch erhöhen und die Differenzialdiagnostik verbessern.

Möglicherweise limitierende Faktoren, wie das retrospektive Design und der „incorporation bias“, werten die Ergebnisse nicht ab, sondern tragen dem gewählten Real-life-Setting Rechnung.

Diese Ergebnisse ermöglichen eine entscheidende Beeinflussung des klinischen Managements von Tuberkulosepatienten schon in der Aufnahmeuntersuchung, ähnlich wie es in der aktuellen COVID-Pandemie angewendet wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdelaziz MM, Bakr WMK, Hussien SM, Amine AEK (2016) Diagnosis of pulmonary tuberculosis using Ziehl-Neelsen stain or cold staining techniques? *J Egypt Public Health Assoc* 91: 39–43
2. Abuaku BK, Tan H, Li X, Chen M, Huang X (2010) A comparative analysis of tuberculosis treatment success between Hunan Province of China and Eastern Ghana. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent* 19: 451–456
3. Antwerpes F DocCheck Flexikon - Infektosität. DocCheck Flexikon <http://flexikon.doccheck.com/de/Infektosität> (Zugegriffen 10. September 2020)
4. Arbeitsausschuss NA 063-05-03 AA des DIN-Normenausschusses Medizin in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Mykobakterien (2015) DIN 58943-32:2015-05 - Medizinische Mikrobiologie - Tuberkulosedagnostik - Teil 32: Mikroskopische Methoden zum Nachweis von Mykobakterien. Deutsches Institut für Normung, Berlin <https://www.din.de/de/mitwirken/normenausschuesse/named/normen/wdc-beuth:din21:232046133> (Zugegriffen 28. September 2017)
5. Ayles H, Schaap A, Nota A, Sismanidis C, Tembwe R, De Haas P, Muyoyeta M, Beyers N, Godfrey-Faussett P (2009) Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PloS One* 4: e5602
6. Bacakoğlu F, Başoğlu OK, Cok G, Sayiner A, Ateş M (2001) Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respir Int Rev Thorac Dis* 68: 595–600
7. Beckers H, Hauer B, Magdorf K (2013) Tuberkulose. In: Herold G (Hrsg), *Innere Medizin*. Köln, 7. Auflage, Seite 416
8. Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura LM, Schechter GF, Small PM (1998) Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 465–469
9. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, Small PM (1999) Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 353: 444–449
10. Bock NN, McGowan JE, Ahn J, Tapia J, Blumberg HM (1996) Clinical predictors of tuberculosis as a guide for a respiratory isolation policy. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1468–1472
11. Bonnet M, Gagnidze L, Githui W, Guérin PJ, Bonte L, Varaine F, Ramsay A (2011) Performance of LED-Based Fluorescence Microscopy to Diagnose Tuberculosis in a Peripheral Health Centre in Nairobi. *PLoS ONE* 6: e17214
12. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Fiebig L, Haas W (2019) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 25
13. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 94
14. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 17,19

15. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 19
16. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 18
17. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 91
18. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 47
19. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seiten 30, 31
20. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 33
21. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 31
22. Brodhun B, Altmann D, Hauer B, Haas W (2020) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 28
23. Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (2016) Das Bundesamt in Zahlen 2015 - Asyl. Nürnberg, Seiten 18–21
24. Bundesministerium der Justiz (2000) Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 20 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf> (Zugegriffen 5. Januar 2017)
25. Bundesministerium für Gesundheit (1999) Begründung - Gesetz zur Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin, Seite 70
26. Centers for Disease Control and Prevention. (2005) Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection. Morb Mortal Wkly Rep 54: 1–37
27. Chakravorty S, Simmons AM, Rownecki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, Banada PP, Deshpande S, Shenai S, Gall A, Glass J, Krieswirth B, Schumacher SG, Nabeta P, Tukvadze N, Rodrigues C, Skrahina A, Tagliani E, Cirillo DM, Davidow A, Denkinger CM, Persing D, Kwiatkowski R, Jones M, Alland D (2017) The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. mBio 8: e00812-17
28. Chang EW, Page A-L, Bonnet M (2016) Light-emitting diode fluorescence microscopy for tuberculosis diagnosis: a meta-analysis. Eur Respir J 47: 929–937

29. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, Ndibongo B, van Zyl A, Muirhead D, Churchyard GJ (2010) Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 14: 1024–1031
30. Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M (1996) The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 109: 420–423
31. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry CE, Tekaia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Krogh A, McLean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Osborne J, Quail MA, Rajandream MA, Rogers J, Rutter S, Seeger K, Skelton J, Squares R, Squares S, Sulston JE, Taylor K, Whitehead S, Barrell BG (1998) Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393: 537–544
32. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C (2004) Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 42: 2321–2325
33. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Conners EE, Gharpure R, Yin S, Buono SA, Dasu T, Bhattacharyya S, Westergaard RP, Pray IW, Ye D, Nabity SA, Tate JE, Kirking HL (2020) Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* doi:10.1093/cid/ciaa799
34. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2018) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - ICD-10-GM (german modification) Version 2018 <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-a15-a19.htm#A15> (Zugegriffen 27. Mai 2018)
35. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A (2010) Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 137: 952–968
36. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A (2012) Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 142: 63–75
37. Diel R, Loytved G, Nienhaus A (2011) Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 65: 359–378
38. DiStasio AJ, Trump DH (1990) The investigation of a tuberculosis outbreak in the closed environment of a U.S. Navy ship, 1987. *Mil Med* 155: 347–351
39. Donald PR, Diacon AH, Lange C, Demers A-M, von Groote-Bidlingmaier F, Nardell E (2018) Droplets, dust and guinea pigs: an historical review of tuberculosis transmission research, 1878-1940. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 22: 972–982
40. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, Hall SL, Chakravorty S, Cirillo DM, Tukvadze N, Bablishvili N, Stevens W, Scott L, Rodrigues C, Kazi MI, Joloba M, Nakiyingi L, Nicol MP, Ghebrekristos Y, Anyango I, Murithi W, Dietze R, Lyrio Peres R, Skrahina A, Auchynka V, Chopra KK, Hanif M, Liu X, Yuan X, Boehme CC, Ellner JJ, Denkinger CM, study team (2018) Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 18: 76–84

41. Eberli FR, Bloch KE, Ulrich S, Russi EW (2017) Überblick und Einteilung. In: Battegay E (Hrsg), Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, Seite 198
42. Eberli FR, Bloch KE, Ulrich S, Russi EW (2017) Überblick und Einteilung. In: Battegay E (Hrsg), Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, Seite 980
43. El-Samadony H, Althani A, Tageldin MA, Azzazy HME (2017) Nanodiagnosics for tuberculosis detection. *Expert Rev Mol Diagn* 17: 427–443
44. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Pathologie. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 27
45. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Tuberkuloseepidemie in Europa. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 18
46. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Bakteriologie. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 24
47. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Immunologie. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 25
48. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Allgemeine Pathogenese. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 25
49. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Immunologie. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 26
50. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Symptomatik und Untersuchungsbefunde. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 29
51. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Klinische Untersuchung. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 29
52. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Pulmonale Tuberkulose. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seiten 31–44
53. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Übertragungswege. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seiten 24–25

54. Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Pulmonale Tuberkulose. In: Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (Hrsg), Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seiten 30–32
55. Fennelly KP, Jones-López EC, Ayakaka I, Kim S, Menyha H, Kirenga B, Muchwa C, Joloba M, Dryden-Peterson S, Reilly N, Okwera A, Elliott AM, Smith PG, Mugerwa RD, Eisenach KD, Ellner JJ (2012) Variability of infectious aerosols produced during coughing by patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 450–457
56. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB (2004) Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*: a new method to study infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 604–609
57. Forßbohm M, Haas W (2004) Leitfaden zur Übermittlung von Fallberichten zur Tuberkulose. Robert Koch-Institut, Berlin, Seite 21
58. Friederichs H, Meyer-Oschatz F, Marschall B, Schaaf B, Unnewehr M (2020) Künstliche Intelligenz (KI) zur Verbesserung der Ersteinschätzung der Kontagiosität von Patienten mit Tuberkulose. *German Medical Science GMS Publishing House, Bd Doc20ebmS4-BS-06 doi:10.3205/20ebm128*
59. Fritzsche S (2011) Tuberkulose. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (Hrsg), *Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, Seiten 200–202
60. Fuehner T, Stoll M, Bange C (2007) Klinik der Lungentuberkulose. *Pneumol* 4: 151–162
61. Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherck J, Ringe K (2009) Zeichen der Bildgebung. In: Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherck J, Ringe K (Hrsg), *Pareto-Reihe Radiologie Thorax*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 91
62. Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherck J, Ringe K (2009) Zeichen der Bildgebung. In: Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherck J, Ringe K (Hrsg), *Pareto-Reihe Radiologie Thorax*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seiten 91–93
63. Gemeinschaftsarbeitsausschuss NAMed/Textilnorm: Operationstextilien (2009) DIN EN 14683:2014-07 - Medizinische Gesichtsmasken - Anforderungen und Prüfverfahren. Deutsches Institut für Normung, Berlin
64. Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Aerzte (1877) Amtlicher Bericht der 50. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in München vom 17. bis 22. September 1877 <https://archive.org/details/amtlicherberich04rzgoog> (Zugegriffen 10. November 2017)
65. Githui W, Kitui F, Juma ES, Obwana DO, Mwai J, Kwamanga D (1993) A comparative study on the reliability of the fluorescence microscopy and Ziehl-Neelsen method in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *East Afr Med J* 70: 263–266
66. Grange JM, Zumla A (2002) The global emergency of tuberculosis: what is the cause? *J R Soc Promot Health* 122: 78–81
67. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T (2020) Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec* 82: 175–180
68. Hamasur B, Haile M, Pawlowski A, Schröder U, Williams A, Hatch G, Hall G, Marsh P, Källenius G, Svenson SB (2003) *Mycobacterium tuberculosis* arabinomannan-protein conjugates protect against tuberculosis. *Vaccine* 21: 4081–4093

69. Havlicek J, Dachsel B, Slickers P, Andres S, Beckert P, Feuerriegel S, Niemann S, Merker M, Labugger I (2018) Rapid Microarray-Based Detection of Rifampin, Isoniazid, and Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by Use of a Single Cartridge. *J Clin Microbiol* 56
70. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, Kop J, Owens MR, Rodgers R, Banada P, Safi H, Blakemore R, Lan NTN, Jones-López EC, Levi M, Burday M, Ayakaka I, Mugerwa RD, McMillan B, Winn-Deen E, Christel L, Dailey P, Perkins MD, Persing DH, Alland D (2010) Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 48: 229–237
71. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY-C, Gernaey AM, Galili E, Eshed V, Greenblatt CL, Lemma E, Bar-Gal GK, Spigelman M (2008) Detection and molecular characterization of 9,000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS One* 3: e3426
72. Hickman C, MacDonald K, Osterholm M, Schechter G, Royce, S, Vugia D, Proctor M, Davis J, Bur S, Dwyer D (1995) Exposure of Passengers and Flight Crew to *Mycobacterium tuberculosis* on Commercial Aircraft, 1992-1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 44: 137–140
73. Hildebrand AA, Gronbach K, Unger C, Priwitzer M (2018) Screeninguntersuchung auf Tuberkulose bei unbegleiteten minderjährigen Ausländern am Gesundheitsamt Stuttgart. *Pneumologie* 72 doi:10.1055/s-0037-1619139
74. Hoa NB, Sy DN, Nhung NV (2010) National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam. World Health Organization, Genf <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/09-067801/en/> (Zugegriffen 19. September 2017)
75. van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA, Odeny LO, Marston BJ, Borgdorff MW (2012) Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One* 7: e38691
76. Hooja S, Pal N, Malhotra B, Goyal S, Kumar V, Vyas L (2011) Comparison of Ziehl Neelsen & Auramine O staining methods on direct and concentrated smears in clinical specimens. *Indian J Tuberc* 58: 72–76
77. Horne DJ, Johnson CO, Oren E, Spitters C, Narita M (2010) How soon should patients with smear-positive tuberculosis be released from inpatient isolation? *Infect Control Hosp Epidemiol* 31: 78–84
78. Houk VN (1980) Spread of tuberculosis via recirculated air in a naval vessel: the Byrd study. *Ann N Y Acad Sci* 353: 10–24
79. Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, Bloch AB, Ewing WM (1990) Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 161: 286–295
80. Ismail Y (2004) Pulmonary tuberculosis-a review of clinical features and diagnosis in 232 cases. *Med J Malaysia* 59: 56–64
81. Jones-López EC, Acuña-Villaorduña C, Ssebidandi M, Gaeddert M, Kubiak RW, Ayakaka I, White LF, Joloba M, Okwera A, Fennelly KP (2016) Cough Aerosols of *Mycobacterium tuberculosis* in the Prediction of Incident Tuberculosis Disease in Household Contacts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 63: 10–20

82. Jones-López EC, Namugga O, Mumbowa F, Ssebidandi M, Mbabazi O, Moine S, Mboowa G, Fox MP, Reilly N, Ayakaka I, Kim S, Okwera A, Joloba M, Fennelly KP (2013) Cough aerosols of *Mycobacterium tuberculosis* predict new infection: a household contact study. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 1007–1015
83. Kamath AB, Behar SM (2005) Anamnestic responses of mice following *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun* 73: 6110–6118
84. Kawada H, Yamazato M, Shinozawa Y, Suzuki K, Otani S, Nemoto I, Miyairi M (2008) Exhaled breath-generated aerosols of *mycobacterium tuberculosis* in patients with active pulmonary tuberculosis during normal breathing. *Kekkaku* 83: 387–391
85. Keijman J, Tjhie J, Olde Damink S, Alink M (2001) Unusual nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 20: 808–809
86. Kelly AM, D'Agostino JF, Andrada LV, Liu J, Larson E (2017) Delayed tuberculosis diagnosis and costs of contact investigations for hospital exposure: New York City, 2010-2014. *Am J Infect Control* 45: 483–486
87. Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG (1996) Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 334: 933–938
88. Khatun Z, Kamal M, Roy CK, Sultana T, Rahman MQ, Azad MB a. S, Ahmed ANN (2011) Usefulness of light emitting diode (LED) fluorescent microscopy as a tool for rapid and effective method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 37: 7–10
89. Kivihya-Ndugga LEA, van Cleeff MRA, Githui WA, Nganga LW, Kibuga DK, Odhiambo JA, Klatser PR (2003) A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 7: 1163–1171
90. Koch R (1882) Die Ätiologie der Tuberkulose (nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März 1882 gehaltenen Vortrage). *Berl Klin Wochenschr* 15: 428–445
91. Kramer A, Schwebke I, Kampf G (2006) How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 6: 130
92. Kroegel C (2013) Tuberkulose. In: Kroegel C, Costabel U (Hrsg), *Klinische Pneumologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 436
93. Kroegel C (2013) Tuberkulose. In: Kroegel C, Costabel U (Hrsg), *Klinische Pneumologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 434
94. Kroegel C (2013) Tuberkulose. In: Kroegel C, Costabel U (Hrsg), *Klinische Pneumologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 435
95. Kroegel C (2013) Tuberkulose. In: Kroegel C, Costabel U (Hrsg), *Klinische Pneumologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 438
96. Kroegel C (2013) Tuberkulose. In: Kroegel C, Costabel U (Hrsg), *Klinische Pneumologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seiten 436–438
97. Krombach GA (2015) Tuberkulose. In: Krombach GA, Mahnken AH (Hrsg), *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 277
98. Krombach GA (2015) Tuberkulose. In: Krombach GA, Mahnken AH (Hrsg), *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seite 81

99. Krombach GA (2015) Tuberkulose. In: Krombach GA, Mahnken AH (Hrsg), Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, Seiten 277–278
100. Kurth F, Suttrop N (2020) 15 Fieber. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), Harrisons Innere Medizin. ABW Verlag, Berlin, 20. Auflage, Seite 127
101. Laifangbam S, Singh HL, Singh NB, Devi KM, Singh NT (2009) A comparative study of fluorescent microscopy with Ziehl-Neelsen staining and culture for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Kathmandu Univ Med J* 7: 226–230
102. Laifer G, Bassetti S (2007) Diagnostik der pulmonalen Tuberkulose beim Erwachsenen. *Internist* 48: 489–496
103. Laifer G, Widmer AF, Simcock M, Bassetti S, Trampuz A, Frei R, Tamm M, Battegay M, Fluckiger U (2007) TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am J Med* 120: 350–356
104. Lange C, Schaberg T, Diel R, Greinert U (2006) Aktueller Stand der Tuberkulosedagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 131: 341–347
105. Lange S (2010) Tuberkulose. In: Lange S (Hrsg), Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, Seite 78
106. Lange S (2010) Tuberkulose. In: Lange S (Hrsg), Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, Seite 79
107. Lange S (2010) Radiologische Diagnostik. In: Lange S (Hrsg), Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, Seiten 80–81
108. Lange S (2010) Radiologische Diagnostik. In: Lange S (Hrsg), Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, Seiten 78–81
109. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, Piatek A, Alexander H, Marais BJ, Cuevas LE, McHugh TD, Zijenah L, Kapata N, Abubakar I, McNerney R, Hoelscher M, Memish ZA, Migliori GB, Kim P, Maeurer M, Schito M, Zumla A (2013) Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis* 13: 349–361
110. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blečić S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 277: 2251–2261
111. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW (2020) Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* 35: e174
112. Li G, Li F, Zhao H-M, Wen H-L, Li H-C, Li C-L, Ji P, Xu P, Wu K, Hu Z-D, Lu S-H, Lowrie DB, Lv J-X, Fan X-Y (2017) Evaluation of a New IFN- γ Release Assay for Rapid Diagnosis of Active Tuberculosis in a High-Incidence Setting. *Front Cell Infect Microbiol* 7: 117

113. Long R, Cowie R (1999) Tuberculosis: 4. Pulmonary disease. *CMAJ* 160: 1344–1348
114. Machingaidze S, Verver S, Mulenga H, Abrahams D-A, Hatherill M, Hanekom W, Hussey GD, Mahomed H (2012) Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 1051–1056
115. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM, Tbnnet CL for the (2009) LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 33: 956–973
116. Mao TE, Okada K, Yamada N (2014) Cross-sectional studies of tuberculosis prevalence in Cambodia between 2002 and 2011. *Bull World Health Organ* 92: 573–581
117. Martinez L, Xu L, Chen C, Sekandi JN, Zhu Y, Zhang C, Whalen CC, Zhu L (2017) Delays and Pathways to Final Tuberculosis Diagnosis in Patients from a Referral Hospital in Urban China. *Am J Trop Med Hyg* 96: 1060–1065
118. Menner N, Suttorp N (2016) Abschnitt 8: Mykobakterielle Erkrankungen - 202 Tuberkulose. In: *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1347
119. Menner N, Suttorp N (2016) Virulenz der Tuberkuloseerreger. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1350
120. Menner N, Suttorp N (2016) Infektion und Makrophageninvasion durch Tuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1350
121. Menner N, Suttorp N (2016) Natürlicher Erkrankungsverlauf der Tuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1350
122. Menner N, Suttorp N (2016) Lungentuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1353
123. Menner N, Suttorp N (2016) Lungentuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seiten 1353–1354
124. Menner N, Suttorp N (2016) Bildgebende Verfahren zur Tuberkulosediagnose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seiten 1359–1360
125. Menner N, Suttorp N (2016) Mikroskopischer Nachweis säurefester Bakterien zur Tuberkulosediagnose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1359
126. Menner N, Suttorp N (2016) Erreger der Tuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1347
127. Menner N, Suttorp N (2016) Von der Exposition zur Infektion - Tuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1349

128. Menner N, Suttorp N (2016) Klinisches Bild bei Tuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1353
129. Menner N, Suttorp N (2016) Miliartuberkulose oder disseminierte Tuberkulose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Verlag, Berlin, 19. Auflage, Seite 1357
130. Menzies D, Pai M, Comstock G (2007) Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 146: 340–354
131. Merker M, Kohl TA, Niemann S, Supply P (2017) The Evolution of Strain Typing in the Mycobacterium tuberculosis Complex. *Adv Exp Med Biol* 1019: 43–78
132. Miller LG, Asch SM, Yu EI, Knowles L, Gelberg L, Davidson P (2000) A population-based survey of tuberculosis symptoms: how atypical are atypical presentations? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 30: 293–299
133. Möller M, Kinnear CJ, Orlova M, Kroon EE, van Helden PD, Schurr E, Hoal EG (2018) Genetic Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease. *Front Immunol* 9: 2219
134. Moore M, Stuart B, Little P, Smith S, Thompson MJ, Knox K, van den Bruel A, Lown M, Mant D (2017) Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J* 50: 1700434
135. Moore M, Valway SE, Ihle W, Onorato IM (1999) A train passenger with pulmonary tuberculosis: evidence of limited transmission during travel. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 28: 52–56
136. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I (2004) Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 59–64
137. Muyoyeta M, Schaap JA, De Haas P, Mwanza W, Muvwimi MW, Godfrey-Faussett P, Ayles H (2009) Comparison of four culture systems for Mycobacterium tuberculosis in the Zambian National Reference Laboratory. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 13: 460–465
138. National Institute for Health and Care Excellence (2016) Tuberculosis - NICE guideline. National Institute for Health and Care Excellence, London & Manchester, Seite 78
139. Normenausschuss Feinmechanik und Optik (2009) DIN EN 149 Atemschutzgeräte - Filtrierende Halbmasken zum Schutz gegen Partikeln - Anforderungen, Prüfung, Kennzeichnung. Deutsches Institut für Normung, Berlin
140. Nyamogoba HDN, Kikuvu G, Mpoke S, Waiyaki PG, Van Soolingen D (2012) Ziehl-Neelsen microscopy in the diagnosis of tuberculosis in settings of high human immunodeficiency virus prevalence. *East Afr Med J* 89: 263–271
141. Otto-Knapp R, Bös L, Günther A (2014) Was man über Tuberkulose wissen sollte - Eine Informationsschrift für Patienten und ihre Angehörigen. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Berlin, Seite 11
142. Patterson B, Wood R (2019) Is cough really necessary for TB transmission? *Tuberc Edinb Scotl* 117: 31–35

143. Rattananupong T, Hiransuthikul N, Lohsoonthorn V, Chuchottaworn C (2015) Factors associated with delay in tuberculosis treatment at 10 tertiary level care hospitals in thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 46: 689–696
144. Regnath T (2008) Verfahren zum direkten Erregernachweis. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun R, Kimmig P (Hrsg), *Mikrobiologische Diagnostik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, Seite 147
145. Richter E, Rüscher-Gerdes S (2011) Bakteriologische Diagnostik der Tuberkulose - Neue Verfahren. *Pneumol* 8: 145–150
146. Riede UN, Kayser G, Freudenberg N, Matthys H (2009) 34. Lunge. In: *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 1. Auflage, Seiten 306–308
147. Rishi S, Sinha P, Malhotra B, Pal N (2007) A comparative study for the detection of Mycobacteria by BACTEC MGIT 960, Lowenstein Jensen media and direct AFB smear examination. *Indian J Med Microbiol* 25: 383–386
148. Robert Koch-Institut (2015) *RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie*. Berlin, Seite 81
149. Robert Koch-Institut (2015) *RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie*. Berlin, Seite 117
150. Robert Koch-Institut (2015) Stellungnahme des RKI zu Thorax-Röntgenuntersuchungen bei Asylsuchenden gemäß § 36 Absatz 4 IfSG http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose_Roentgen-Untersuchungen_Asylsuchende.html (Zugegriffen 19. September 2017)
151. Rogers EF (1962) Epidemiology of an outbreak of tuberculosis among school children. *Public Health Rep Wash DC* 1896 77: 401–409
152. Sabri A, Grant AV, Cosker K, El Azbaoui S, Abid A, Abderrahmani Rhorfi I, Souhi H, Janah H, Alaoui-Tahiri K, Gharbaoui Y, Benkirane M, Orlova M, Boland A, Deswarte C, Migaud M, Bustamante J, Schurr E, Boisson-Dupuis S, Casanova J-L, Abel L, El Baghdadi J (2014) Association study of genes controlling IL-12-dependent IFN- γ immunity: STAT4 alleles increase risk of pulmonary tuberculosis in Morocco. *J Infect Dis* 210: 611–618
153. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA (1988) Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487–491
154. Samaranayake LP, Fakhruddin KS, Panduwawala C (2020) Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review. *Acta Odontol Scand* 78: 467–473
155. Sawadogo TL, Savadogo LGB, Diande S, Ouedraogo F, Mourfou A, Gueye A, Sawadogo I, Nebié B, Sangare L, Ouattara AS (2012) Comparison of Kinyoun, auramine O, and Ziehl-Neelsen staining for diagnosing tuberculosis at the National Tuberculosis Center in Burkina Faso. *Med Sante Trop* 22: 302–306
156. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, Hartmann P, Hauer B, Heyckendorf J, Lange C, Nienhaus A, Otto-Knapp R, Priwitzer M, Richter E, Rumetshofer R, Schenkel K, Schoch OD, Schönfeld N, Stahlmann R (2017) S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 71: 325–397
157. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Loddenkemper R (2012) Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 66: 133–171

158. Schmidt V, Schneider S, Schlomer J, Krautwald-Junghanns M-E, Richter E (2008) Transmission of tuberculosis between men and pet birds: a case report. *Avian Pathol J WVPA* 37: 589–592
159. Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter ES (2010) Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 14: 1388–1394
160. Scott B, Schmid M, Nettleman MD (1994) Early identification and isolation of inpatients at high risk for tuberculosis. *Arch Intern Med* 154: 326–330
161. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, Bossink A, Dheda K, Diel R, Dominguez J, Lipman M, Nemeth J, Ravn P, Winkler S, Huitric E, Sandgren A, Manissero D (2011) Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 37: 100–111
162. Shargie EB, Yassin MA, Lindtjørn B (2006) Prevalence of smear-positive pulmonary tuberculosis in a rural district of Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 10: 87–92
163. Shinnick TM, Starks AM, Alexander HL, Castro KG (2015) Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay. *Expert Rev Mol Diagn* 15: 9–22
164. Singh D, Sutton C, Woodcock A (2002) Tuberculin test measurement: variability due to the time of reading. *Chest* 122: 1299–1301
165. Singh R, Kalra MK, Nitiwarangkul C, Patti JA, Homayounieh F, Padole A, Rao P, Putha P, Muse VV, Sharma A, Digumarthy SR (2018) Deep learning in chest radiography: Detection of findings and presence of change. *PloS One* 13: e0204155
166. Small PM, Fujiwara PI (2001) Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 345: 189–200
167. Suter PM (2017) Gewichtszu- und -abnahme. In: Battegay E (Hrsg), *Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, Seite 777
168. Suter PM (2017) Gewichtszu- und -abnahme. In: Battegay E (Hrsg), *Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, Seite 778
169. Tamm I (1990) The status of tuberculosis since World War II. *Öffentl Gesundheitswesen* 52: 131–135
170. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, van Soolingen D (2008) Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 47: 1135–1142
171. Une Y, Mori T (2007) Tuberculosis as a zoonosis from a veterinary perspective. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 30: 415–425
172. Upadhyaya SK, Pant ND, Bhandari R, Poudel A, Shrestha B (2016) Light emitting diode fluorescence microscopy versus Ziehl-Neelsen smear microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis* 20: 522–523
173. de Vallière S, Abate G, Blazevic A, Heuertz RM, Hoft DF (2005) Enhancement of innate and cell-mediated immunity by antimycobacterial antibodies. *Infect Immun* 73: 6711–6720
174. Vordermeier HM, Venkataprasad N, Harris DP, Ivanyi J (1996) Increase of tuberculous infection in the organs of B cell-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 106: 312–316
175. Wang JY, Lee LN, Hsueh PR (2005) Factors changing the manifestation of

- pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 9: 777–783
176. Washko RM, Hoefler H, Kiehn TE, Armstrong D, Dorsinville G, Frieden TR (1998) *Mycobacterium tuberculosis* infection in a green-winged macaw (*Ara chloroptera*): report with public health implications. *J Clin Microbiol* 36: 1101–1102
 177. Weber R, Fontana A, Schaer D (2017) Status febrilis und systemische Entzündung bei Infektionen und immunologischen Krankheiten. In: Battegay E (Hrsg), *Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 21. Auflage, Seiten 652–656
 178. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PMM, Kleijnen J (2004) Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 140: 189–202
 179. Whitlock G, Calder L, Perry H (2001) A case of infectious tuberculosis on two long-haul aircraft flights: contact investigation. *N Z Med J* 114: 353–355
 180. Wischniewski N, Mielke M (2006) Prävention der nosokomialen Übertragung der Tuberkulose - Übersicht über verschiedene nationale Empfehlungen. *Hyg Med* 3: 84–92
 181. Wisnivesky JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn TG, Crystal RG (2000) Evaluation of clinical parameters to predict *Mycobacterium tuberculosis* in inpatients. *Arch Intern Med* 160: 2471–2476
 182. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, Salina H (2020) A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia* 75: 574–581
 183. World Health Organization (1993) WHO declares tuberculosis a global emergency. *Soz Präventivmed* 38: 251–252
 184. World Health Organization (2011) Policy statement - Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. Genf http://www.who.int/tb/publications/2011/led_microscopy_diagnosis_9789241501613/en/ (Zugegriffen 12. Juni 2017)
 185. World Health Organization (2013) Systematic screening for active tuberculosis - Principles and recommendations. Genf, Seite 19
 186. World Health Organization (2013) Systematic screening for active tuberculosis - Principles and recommendations. Genf, Seite 44
 187. World Health Organization (2014) Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Genf, Seite 3
 188. World Health Organization (2014) Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational „how-to“; practical considerations. Genf, Seite 6,7
 189. World Health Organization (2019) Global tuberculosis report 2019. Genf, Seite 1
 190. World Health Organization (2019) Global tuberculosis report 2019. Genf, Seite 6
 191. World Health Organization (2020) Global tuberculosis report 2020, Seite 23
 192. World Health Organization (2020) Global tuberculosis report 2020, Seite 2
 193. World Health Organization (2020) Global tuberculosis report 2020, Seite 89
 194. Xia H, Song Y-Y, Zhao B, Kam K-M, O'Brien RJ, Zhang Z-Y, Sohn H, Wang W, Zhao Y-L (2013) Multicentre evaluation of Ziehl-Neelsen and light-emitting diode fluorescence microscopy in China. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 17: 107–112
 195. Xu X, Zhao R, Zhang R, Wu J, Hu D, Xing Y, Ni S, Tie B (2017) ESAT-6 inhibits autophagy in macrophages and promotes the growth of BCG. *Chin J Cell Mol Immunol* 33: 310–314

196. Yusuf HR, Braden CR, Greenberg AJ, Weltman AC, Onorato IM, Valway SE (1997) Tuberculosis transmission among five school bus drivers and students in two New York counties. *Pediatrics* 100: E9
197. Zaib-un-Nisa, Javed H, Zafar A, Qayyum A, Rehman A, Ejaz H (2015) Comparison of fluorescence microscopy and Ziehl-Neelsen technique in diagnosis of tuberculosis in paediatric patients. *JPMA J Pak Med Assoc* 65: 879–881
198. Zhao P, Yu Q, Chen L, Zhang M (2016) Evaluation of a liquid culture system in the detection of mycobacteria at an antituberculosis institution in China; A retrospective study. *J Int Med Res* 44: 1055–1060
199. Ziegler R, Just H-M, Castell S, Diel R, Gastmeier P, Haas W, Hauer B, Loytved G, Mielke M, Moser I, Nienhaus A, Richter E, Rüden H, Rüscher-Gerdes S, Schaberg T, Wischniewski N, Loddenkemper R (2012) Infektionsprävention bei Tuberkulose – Empfehlungen des DZK. *Pneumologie* 66: 269–282

7. Anhang

7.1. Texte

Auszug aus der Rede vor der „Physiologischen Gesellschaft zu Berlin“ vom 24. März 1882 von Prof. Dr. Robert Koch:

„Dr. Tappeiner aus Meran berichtet über eine neue Methode, bei Thieren durch einfache Einathmung frischer, zerstäubter phthisischer Sputa allgemeine Miliartuberkulose zu erzeugen. Er wählte zu seinen Versuchen drei gesunde Hunde, die in den geräumigen, luftigen, vorne nur durch ein Gitter geschlossenen Hundeställen des pathologischen Instituts eingesperrt wurden. Er nahm einen Löffel voll frischer phthisischer Sputa aus der Klinik und verrieb diese mit 900 Gramm destillierten Wassers nach Art einer Mandelmilch, und liess diese Flüssigkeit mittelst eines Dampfzerstäubers, der aussen am Stalle aufgestellt wurde, in den Luftraum des Hundestalls zerstäubt einströmen, und zwar täglich 1-2 mal eine Stunde lang. Die Hunde blieben dabei alle frisch und munter ohne irgendein Symptom von Erkrankung. Nach 4 Wochen wurden sie getötet und von dem Privatdocenten Dr. Schweningen secirt und untersucht. Alle drei Hunde zeigten makroskopisch und mikroskopisch unzweifelhaft das Bild allgemeiner Miliartuberkulose. Gleichzeitig wurden zwei Hunde mit denselben phthisischen Sputis, zu 2 Löffel voll mit der Futtersuppe vermischt, gefüttert. Auch diese Hunde blieben anscheinend gesund und nach 6 Wochen getötet, zeigten sie das schönste Bild allgemeiner Miliartuberkulose. Auf Grundlage dieser Experimente steht nun die Thatsache fest, dass sowohl auf dem Wege einfacher Einathmung zerstäubter frischer phthisischer Sputa, als auch auf dem Wege der Fütterung frischer phthisischer Sputa allgemeine Miliartuberkulose erzeugt worden ist, und zwar bei Hunden, die erfahrungsgemäss äusserst selten tuberkulös werden. Man kann daraus mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass auch Menschen durch Einathmen der durch Husten zerstäubten und in der Luft suspendirten phthisischen Sputa allgemeine Miliartuberkulose acquiriren können. Dadurch wäre auch die Ansteckungsfähigkeit der Lungenschwindsucht erklärt.

Aus diesen Vordersätzen ergibt sich von selbst die diaetetisch-hygienische Consequenz, dass das gedrängte Zusammenleben von Phthisikern untereinander oder Gesunder mit Phthisikern nicht ganz gefahrlos sein dürfte, und dass das Verschlucken der eigenen Sputa den Phthisikern strenge untersagt werden soll.

Ausserdem lässt sich aus der Thatsache, dass alle 5 Hunde trotz der allgemeinen Infektion im Leben kein Krankheitssymptom darboten, auch auf die Möglichkeit schliessen, dass auch bei Menschen eine tuberkulöse Infektion längere Zeit latent bleiben kann.“ (64)

7.2. Tabellen

A 15.-	Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert
A 15.0	Lungentuberkulose, durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren
A 15.1	Lungentuberkulose, nur durch Kultur gesichert
A 15.2	Lungentuberkulose, histologisch gesichert
A 15.3	Lungentuberkulose, durch sonstige und nicht näher bezeichnete Untersuchungsverfahren gesichert
A 15.4	Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert
A 15.5	Tuberkulose des Larynx, der Trachea und der Bronchien, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert
A 15.6	Tuberkulöse Pleuritis, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert
A 15.7	Primäre Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert
A 15.8	Sonstige Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert
A 15.9	Nicht näher bezeichnete Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert
A 16.-	Tuberkulose der Atmungsorgane, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert
A 16.0	Lungentuberkulose, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert
A 16.1	Lungentuberkulose, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt
A 16.2	Lungentuberkulose ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung
A 16.3	Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung
A 16.4	Tuberkulose des Larynx, der Trachea und der Bronchien ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung
A 16.5	Tuberkulöse Pleuritis ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung
A 16.7	Primäre Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung

A 16.8	Sonstige Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung
A 16.9	Nicht näher bezeichnete Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung
A 17.-	Tuberkulose des Nervensystems
A 17.0	Tuberkulöse Meningitis
A 17.1	Meningeales Tuberkulom
A 17.8	Sonstige Tuberkulose des Nervensystems
A 17.9	Tuberkulose des Nervensystems, nicht näher bezeichnet
A 18.-	Tuberkulose sonstiger Organe
A 18.0	Tuberkulose der Knochen und Gelenke
A 18.1	Tuberkulose des Urogenitalsystems
A 18.2	Tuberkulose peripherer Lymphknoten
A 18.3	Tuberkulose des Darmes, des Peritoneums und der Mesenteriallymphknoten
A 18.4	Tuberkulose der Haut und des Unterhautgewebes
A 18.5	Tuberkulose des Auges
A 18.6	Tuberkulose des Ohres
A 18.7	Tuberkulose der Nebennieren
A 18.8	Tuberkulose sonstiger näher bezeichneter Organe
A 19.-	Miliartuberkulose
A 19.0	Akute Miliartuberkulose einer einzelnen näher bezeichneten Lokalisation
A 19.1	Akute Miliartuberkulose mehrerer Lokalisationen
A 19.2	Akute Miliartuberkulose, nicht näher bezeichnet
A 19.8	Sonstige Miliartuberkulose
A 19.9	Miliartuberkulose, nicht näher bezeichnet

Tabelle 33 - Übersicht über die Systematik der Tuberkulose im ICD-10 System

<p><u>intime Kontakte mit dem Indexfall:</u> Leben in derselben Wohnung, im selben Zimmer (z. B. eines Heimes, eines Krankenhauses oder in derselben Zelle einer Justizvollzugsanstalt) oder sonstigen geschlossenen Räumen</p>
<p><u>besonders intensive, auch einmalige Kontakte</u> mit dem Indexfall in geschlossenen Räumen, bei denen mangels geeigneter Schutzmaßnahmen bakterienhaltiges Aerosol eingeatmet werden konnte, wie sie vorkommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei engen körperlichen Kontakten (Tanzen, Kampfsportarten etc.) • bei pflegerischen Verrichtungen (auch bei der häuslichen Versorgung) oder Atemgymnastik • bei oraler Inspektion, zahnärztlicher oder HNO-ärztlicher Untersuchung • bei Sputumprovokation, Absaugen des Nasen-Rachen-Raums mit offenem System, Maßnahmen der Wiederbelebung • Bronchoskopie • bei der Obduktion
<p><u>Verbringen von kumulativ mindestens 8 Stunden in geschlossenen Räumen oder Verkehrsmitteln, mit einem an Lungentuberkulose mit mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen in Sputum-Direktpräparat, in der BAL oder im Magensaft erkrankten Indexfall</u></p>
<p><u>Verbringen von insgesamt mindestens 40 Stunden in geschlossenen Räumen</u></p>

oder Verkehrsmitteln, mit einem kulturell oder molekularbiologisch gesicherten, an Lungentuberkulose ohne mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen in Sputum-Direktpräparat, provoziertem Sputum, in der BAL oder im Magensaft erkrankten Indexfall

Tabelle 34 - Übersicht über die Personengruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko bei Kontakt mit einem Patienten mit Lungentuberkulose, (modifiziert) nach Diel et al, „Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose“ (37)

radiologischer Befund	Definition	Klinisches Korrelat	Häufige Differentialdiagnosen
Verschattung	Transparenzminderung im Röntgenbild oder CT	Infiltration des Gewebes durch körpereigene oder fremde Zellen	- Pneumonie - Bronchialkarzinom mit lepidischem Wachstum (früher Alveolarzell-Karzinom)
Tree-in-Bud Muster	knötchenartige Flecken mit zentrilobulärem Verteilungsmuster	mit entzündlichem Material gefüllter bronchiolus terminalis	- diffuse Panbronchiolitis - Mukoviszidose - Sarkoidose - Berryliose
Miliares Bild	disseminierte, 1-2 mm große Herde, die aufgrund der ähnlichen Größe wie Hirsekörner als „Milien“ bezeichnet werden	disseminierte Infiltrationen des Lungengewebes durch körpereigene oder fremde Zellen	- Pneumokoniosen - Sarkoidose - Alveolitis - Berryliose - Lymphangiosis carcinomatosa - Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
Kaverne	Erbs- bis Orangengroße, luftgefüllte Herde	Eingeschmolzene, exsudative, pneumonische Herde	- Bronchialkarzinom - Lungenabszess - Emphyseblase
Pleuraerguss	Flüssigkeitsansammlung zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis	exsudative Entzündung der Pleura	- Maligner Pleuraerguss - Empyem - parapneumonischer Erguss - Kollagenosen - Chylothorax
Tuberkulom	glatter Rundschatten von 0,5 bis 4 cm Durchmesser, meist in den Oberfeldern, oft mit Satellitenherden	Azinus mit granulomatös, käsigem Inhalt	- Granulom - benigne Tumore - maligne Tumore - Pseudoläsionen

Tabelle 35 – typische radiologische Befunde der Lungentuberkulose, deren klinisches Korrelat und mögliche Differentialdiagnosen (59, 62, 99, 107)

7.3. Abbildungen

Fallnummer	Alter	Gewichtsabnahme	Husten	Haemoptysen	Bisher_TB	Herkunft_D	Auskultation_auffällig	Infiltrat_RTX	Kaverne_RTX	Miliar_RTX	Pleuraerguss_RTX
50986228	54	777	1	0	1	0	777	1	0	0	0
51156962	62	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0
51333636	18	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
51349049	84	1	0	0	0	1	777	0	0	0	0
51352319	43	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
51372625	69	777	777	0	0	1	0	1	1	0	1
51373355	48	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
51375880	71	777	777	777	777	777	777	1	1	0	1
51385437	62	0	777	0	1	777	1	0	0	0	0
51386951	31	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
51388766	44	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
51393990	63	1	1	0	1	777	0	0	0	0	0
51408745	34	1	1	1	1	777	0	1	1	0	0
51426007	30	0	777	777	1	777	0	0	0	0	0
51431461	78	1	1	0	777	777	0	1	0	0	1
51437010	18	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
51444896	30	1	1	1	777	777	0	0	1	0	0
51451330	20	0	0	0	777	777	0	0	0	0	0
51451337	29	777	777	777	0	0	0	0	1	0	0
51451971	22	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1
51452230	29	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
51456017	48	0	1	0	1	777	777	1	0	0	0
51459618	54	777	777	777	0	777	0	0	0	0	1
51460146	57	1	1	0	0	1	777	0	0	1	0
51476957	29	1	1	0	0	777	0	0	0	0	0
51489756	61	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
51490917	50	1	1	0	0	777	0	0	0	0	0
51495444	28	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
51502248	42	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
51502391	72	777	1	0	777	0	777	0	0	0	0
51504854	74	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
51513853	32	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0
51524701	37	1	1	1	777	777	0	1	0	0	0
51540296	20	1	1	1	0	777	0	0	0	0	0
51554041	34	0	1	0	0	777	0	0	0	0	0
51566472	74	1	1	0	0	777	0	0	0	0	0

Abbildung 3 – Dateneingabemaske im Programm Microsoft Excel®

Männlich	Geb_Dat	Fallnummer	Alter	Gewichtsabnahme	Husten	Haemoptysen	Bisher_TB	Herkunft_D	Auskultation_auffällig	Infiltrat_RTX	Kaverne_RTX	Miliar_
1	05.04.1954	50986228	54	777	1	0	1	0	777	1	0	0
2	06.05.1946	51156962	62	0	1	0	0	1	0	1	1	1
3	01.10.1964	51283807	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	01.01.1991	51333636	18	1	0	0	1	0	0	0	0	0
5	30.07.1925	51349049	84	1	0	0	0	1	777	0	0	0
6	07.09.1966	51352319	43	1	1	0	0	1	0	0	0	0
7	20.03.1940	51372625	69	777	777	0	0	1	1	1	1	1
8	15.10.1938	51375880	71	777	777	777	777	777	1	1	0	0
9	02.03.1947	51385437	62	0	777	0	1	777	1	0	0	0
10	26.03.1978	51386951	31	1	0	0	1	0	0	0	0	0
11	13.04.1965	51388766	44	1	1	0	0	1	0	0	0	0
12	09.09.1946	51393990	63	1	1	0	1	777	0	0	0	0
13	16.10.1975	51408745	34	1	1	1	1	777	0	1	1	1
14	23.06.1979	51426007	30	0	777	777	1	777	0	0	0	0
15	27.08.1931	51431461	78	1	1	0	777	777	0	1	0	0
16	10.05.1991	51437010	18	0	1	0	0	0	0	1	0	0
17	23.11.1979	51444896	30	1	1	1	777	777	0	1	1	1
18	21.09.1989	51451330	20	0	0	0	777	0	0	0	0	0
19	01.01.1981	51451337	29	777	777	777	0	0	0	0	1	0
20	06.08.1987	51451971	22	1	0	0	1	0	0	1	1	1
21	07.10.1980	51452230	29	1	0	0	1	0	0	0	1	1
22	09.07.1961	51456017	48	0	1	0	1	777	777	1	0	0
23	05.01.1972	51459234	38	0	0	0	777	777	0	0	0	0
24	13.07.1955	51459618	54	777	777	777	0	777	0	0	0	0

Abbildung 4 – Dateneingabemaske im Programm SPSS®

7.4. Dokumente

7.4.1. Standardisierter Aufnahmebogen der Medizinischen Klinik Nord im Klinikum Dortmund



Fallnummer
Pat
Name
Geb Datum

Medizinische Klinik Nord
Pneumologie – Infektiologie -
Intensivmedizin
Direktor: PD. Dr. B. Schaaf

Zentrale Notaufnahme
Klinikzentrum Nord
Leitender Arzt:
Dr. Lemke

☎ 0231 953 18160 📠 0231 832420

Aufnahmedatum:

Aufnahmezeit: Uhr

Vitalzeichen		MTS (Ersteinschätzung)	Zuweisung
AF /min		<input type="checkbox"/> 0 sofort	Hausarzt
SpO ₂ %		<input type="checkbox"/> 10 sehr dringend	Facharzt
RR mmHg		<input type="checkbox"/> 30 dringend	Angehörige ☎
HF /min		<input type="checkbox"/> 90 normal	
T °C		<input type="checkbox"/> 120 nicht dringend	
BZ mg/dl			
LAC mmol/l			

Allgemeine Infektion qSOFA: / 3 Kriterien	Pneumonie CRB-65: Punkte ATS: Minor / Major	Thrombose / Lungenembolie WellsTVT: Punkte WellsLAE: Punkte PESI: Punkte
Ketoazidose pH: pCO ₂ : mmH ₂ O BE:	COPD pH: pCO ₂ : mmH ₂ O BE:	Angina pectoris Grace: Punkte

Leitsymptom:

Anamnese:

Aktuelle Anamnese:

Allgemeine Anamnese:

Auffälligkeiten oder Änderungen von Appetit, Gewicht, Stuhlgang, Miktion, Schwitzen, Schlaf?

Krankheitsgefühl? Fieber? körperliche Belastbarkeit? Krankenhausaufenthalte?

Beruf #. Nikotin Nie- / Ex-Raucher (bis #), kumulativ # Packungsjahre. weitere inhalative Noxen? Alkohol? Allergien?

Bekannte Erkrankungen:

Diabetes mellitus Typ # seit # ?

MRSA?

Aktuelle häusliche Medikation?

Befunde / Verlauf / durchgeführte Therapie:

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Allgemeinzustand? Gewicht # kg, Größe # cm

Atemgeräusch? Klopfeschall über beiden Lungen?

Herztöne? Rhythmus? Pulsstatus?

Periphere Ödeme? Zeichen einer Exsikkose?

Orientierende psychische und neurologische Untersuchung? GCS? Pupillen?

Diagnose / Arbeitsdiagnose / Differentialdiagnosen:

Ärztliche Anordnung :

Weitere Versorgung:

Stationäre Aufnahme auf Station N ? Verlegung? Entlassung? um ? Uhr

Verantwortlicher Arzt

Dr.

7.4. Ethikantrag und Ethikvotum

Patientenschutz | Forschungsfreiheit



ÄRZTEKAMMER
WESTFALEN-LIPPE



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

**ETHIK
KOMMISSION**

der Ärztekammer Westfalen-Lippe und
der Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster | Gartenstraße 210-214 | 48147 Münster

Gartenstraße 210-214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@ekwvl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

Antragsformular für biomedizinische Forschungsvorhaben

„Eigenschaften, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose in einer deutschen Großstadt“

1. Formale Angaben

1.1 Datum der Antragstellung	23.07.2015
1.2 Titel des Vorhabens	
Eigenschaften, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose in einer deutschen Großstadt	
1.3 Angaben zur Person des verantwortlichen	
Projektleiters	
1.3.1 Name, Vorname, akademische Grade, Dienststellung	Dr. med. Markus Unnewehr, Oberarzt, Facharzt für Innere Medizin, Pneumologie, Infektiologie, Notfallmedizin
1.3.2 Adresse und Telefonnummer, ggf. Fax (für Rückfragen bezüglich des Antrags)	Medizinische Klinik Nord – Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin Klinikum Dortmund gGmbH Münsterstraße 240 44145 Dortmund 0231 953 18846
1.3.3 ggf. Ort und Zeitpunkt der Erteilung der Approbation	Münster, 1.10.2004
1.3.4 Ort und Zeitpunkt der Erteilung der Berufsausübungsgenehmigung für die Bundesrepublik Deutschland (nur bei Ausländern)	
1.4 Wird die Studie in Zusammenarbeit mit weiteren Untersuchern durchgeführt?	Ja
1.4.1 Name, Vorname, akademische Grade,	PD Dr. med. Bernhard Schaaf, Klinikdirektor

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Dienststellung	
14.2 Adresse und Telefonnummer, ggf. Fax (für Rückfragen bezüglich des Antrags)	s. o.
1.4.3 ggf. Ort und Zeitpunkt der Erteilung der Approbation	96.6.2019, 5H
1.4.4 Ort und Zeitpunkt der Erteilung der Berufsausübungsgenehmigung für die Bundesrepublik Deutschland (nur bei Ausländern)	
1.5 Angaben zur Forschungsstelle	
1.5.1 Bezeichnung des Instituts, der Klinik, der Abteilung bzw. der Praxis	Medizinische Klinik Nord – Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin Klinikum Dortmund gGmbH Münsterstraße 240 44145 Dortmund 0231 953 18846
1.5.2 Direktor/Leiter	PD Dr. med. Bernhard Schaaf
1.5.3 Wird das Projekt in Zusammenarbeit mit weiteren Forschungsstellen durchgeführt? (Wenn ja, geben Sie bitte die Forschungsstellen, deren Direktoren / Leiter, die dort verantwortlichen Projektleiter, die Koordinatoren der gesamten Studie sowie einschlägige Homepages der beteiligten Forschungsstellen an.)	Nein
1.6 Angaben zur Finanzierung	
1.6.1 Bitte benennen Sie den Initiator der Studie (Projektleiter/ externe Auftraggeber, z.B. Industrie, andere)	Dr. med. Markus Unnewehr
1.6.2 Durch wen wird das Projekt finanziert? Bitte nennen Sie ggf. Sponsoren, Kooperationspartner, Förderorganisationen usw. mit deren Anteil an der Finanzierung und legen Sie die entsprechenden Vereinbarungen oder Bewilligungsbescheide bzw. Verträge bei.	Eigenmittel der beteiligten Untersucher und des Klinikum Dortmund
1.6.3 Soll bei der Ethik-Kommission eine Gebührenermäßigung beantragt werden? Wenn ja, Antrag auf Ermäßigung bitte begründen und ggf.	Ja Die Kosten des Forschungsvorhabens werden allein privat getragen, keine weiteren Zuschüsse,

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.

Mitglieder: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Nachweise beifügen.	hohes persönliches finanzielles und zeitliches Engagement der Beteiligten. Non-Profit-Projekt mit hohem zu erwartendem wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Nutzen durch neue Erkenntnisse zur Tuberkulose in Ländern mit sehr niedriger Inzidenz, über die es bisher wenige Daten gibt. Vereinfachte Prüfung mit geringem Beratungsaufwand durch die Ethik-Kommission, da es sich um eine retrospektive Datenanalyse mit vollständig anonymisierten Patientendaten handelt.
---------------------	---

2. Inhaltliche Angaben

2.1 Angaben zum Forschungsvorhaben

2.1.1 Krankheitsbild mit Häufigkeitszahlen (Erläuterung der Krankheitsbildes; Wie viele Personen sind von der Krankheit im Jahr in Deutschland betroffen?)

Diagnose	Tuberkulose (pulmonal und extrapulmonal)
ICD-10 Code	ICD-10-GM: A 15.- bis A 19.- und A 31.
Inzidenz	Deutschland 5,3/100.000 Welt 126/100.000
Geplanter Stichprobenumfang insgesamt	
Geplanter Stichprobenumfang je Studienarm	
Geplanter Stichprobenumfang pro Zentrum	

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
 Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller



2.1.2 Ziel der Studie

Fragestellung	Epidemiologische und klinische Kennzeichen der Tuberkuloseerkrankung, Wertigkeit der diagnostischen Methoden und therapeutische Ergebnisse in einer deutschen Großstadt in den letzten 10 Jahre in einer retrospektiven Datenanalyse.	
Faktoren (Studienarme)	Anzahl	
	Beschreibung	
	Zielgrößen	
	Primäre Endpunkte	
	Sekundäre Endpunkte	

2.1.3 Ist bekannt, ob an anderer Stelle Studien mit demselben oder ähnlichem Ziel / Thema durchgeführt wurden oder werden?

Nein

Neuester systemischer Review:	
Neueste Metaanalyse:	
Neueste Einzelpublikation:	
Suchalgorithmus (MeSH-Thesaurus in PubMed den Sie verwendet haben) mit Suchdatum: Neueste „non in human“ in vivo (z.B. Tierversuch) und / oder in vitro (z.B. Zellkultur) Daten zum Thema:	

2.1.4 Ablauf der Studie? (Bitte beschreiben Sie so präzise wie möglich den Gegenstand, den Studienablauf, Dauer für den einzelnen Patienten, die Methodik, die Dosierungs- und Anwendungsweise, die Art der Applikation etc., ggf. mit Hilfe einer schematischen Darstellung oder eines schon vorhanden Förderantrags)

Retrospektive Erhebung und anonymisierte Auswertung unserer Patientendaten (Klinikum Dortmund) von etwa 2004 bis jetzt

2.1.4.1 Um welchen Studientyp handelt es sich?

Adaptives Design	<input type="checkbox"/> JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN
Substantial Amendment nach AMG	<input type="checkbox"/> JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN
Klinische Prüfung nach MPG	<input type="checkbox"/> JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN
Studie nach §23b MPG (Ausnahmen zur klinischen Prüfung)	<input type="checkbox"/> JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
 Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

PAES	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
PASS	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
AWB	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Diagnostikstudie nach EbM	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Therapiestudie nach EbM	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Prognosestudie nach EbM	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Kohortenstudie	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Neueinrichtung eines Registers (Wenn ja, stellen Sie die Art des Registers dar und gehen Sie auf die IT-Struktur/Datenbank, die zugrunde liegenden SOP's, das Datenmonitoring, die Schnittstellen mit anderen Registern, insbesondere im nicht europäischen Ausland und Qualitätssicherungsmaßnahmen ein)	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Zugriff auf bestehendes Register	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Neueinrichtung einer Forschungsbiobank (Wenn ja, reichen Sie bitte die Satzung ein, legen die Finanzierung (Kostenermittlung; Geschäftsmodell) dar, und nehmen Stellung zu den Qualitätssicherungsmaßnahmen und Versorgungs- und Garantienpflichten)	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Zugriff auf bestehende Forschungsbiobank	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Pilotstudie („proof of concept“)	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Fallserie	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Nicht-klinische Forschung am Menschen	<input type="checkbox"/> JA X NEIN
Wird randomisiert?	<input type="checkbox"/> JA X NEIN

2.1.4.2 Von wem wird der Versuchsteilnehmer vor, während und nach der Studie ärztlich betreut? (Abstimmung mit dem Hausarzt, Kontrolle anderer Medikationen?)	Entfällt
2.1.4.3 Dauer der Studie (Kalenderangaben von - bis)	Retrospektiv von etwa 2004 bis

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

insgesamt:	jetzt
klinischer Teil ohne Auswertung:	
2.1.4.4 Werden Interimsanalysen durchgeführt, um bei frühzeitig nachgewiesenem Nutzen oder frühzeitig nachgewiesener Wirkungslosigkeit so wenig Versuchteilnehmer wie möglich einem Risiko auszusetzen?	Entfällt
2.1.4.5 Welche Art der Dokumentation ist vorgesehen? (Dokumentationsbögen bzw. CRF ggf. in Kopie beifügen)	Entfällt
2.1.4.6 Legen Sie bitte einen Nachweis über eine erfolgte statistische Beratung vor. Stellen Sie die Fallzahlplanung mit Hypothesen und Auswertungsmethodik nach folgenden Hauptkriterien dar:	
Begründung für Δ (z.B. durch Literaturangaben):	
Begründung für α (z.B. gravierende unerwünschte Wirkung = hohes α):	
Begründung für β (z.B. wirksames neues Behandlungsverfahren = hohes β)	
2.1.4.7 Wie stellen Sie sicher, dass die geltenden Datenschutzbestimmungen (BDSG, DSG NRW, GDGS NRW) eingehalten werden?	Datenerhebung aus den elektronischen und papiernen Patientenakten des Archivs des Klinikum Dortmund. Zugriff auf die Daten haben allein Mitarbeiter des Klinikum Dortmund, die den üblichen Datenschutzvorgaben (ärztliche Schweigepflicht u. ä.) unterliegen. Vollständig anonymisierte Datenauswertung. Aggregierte Analyse der Daten. Rückschlüsse auf einzelne Patienten werden keinesfalls möglich sein.
2.1.5 Soll den Versuchsteilnehmern ein Entgelt	<input type="checkbox"/> JA <input checked="" type="checkbox"/> NEIN

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

(Aufwandsentschädigung, Fahrtkosten o.ä.) gezahlt werden? €
Wenn ja, in welcher Höhe? Welche von der Krankenkasse bezahlten Routinemaßnahmen werden während der Studie durchgeführt?

2.1.6 Soll den beteiligten Prüffärzten ein Entgelt gezahlt werden? JA NEIN
 Wenn ja, in welcher Höhe? Wir bitten Sie, dies entsprechend der €
Vorgaben der GOÄ beziehungsweise der Justizvergütungsordnung (JVEG) darzustellen. Bei Beobachtungsstudien ist der Zeitbedarf für das Ausfüllen der Beobachtungsbögen anzugeben und mit M2 oder M3 nach der JVEG zu berechnen.

2.2 Angaben zu den Versuchsteilnehmern

2.2.1 Anzahl der Teilnehmer

Wie viele Teilnehmer nehmen in Deutschland insgesamt an der Studie teil?	
An wie vielen Zentren wird die Studie durchgeführt?	
Wie viele Teilnehmer sind maximal pro Zentrum vorgesehen?	
Bei verschiedenen Studienarmen geben Sie bitte die Definition der Studienarme und die jeweilige Anzahl pro Studienarm an	

2.2.2 Alter, Geschlecht und Migrationshintergrund (bitte geben Sie das Alter der Versuchsteilnehmer sowie die als Ausschlusskriterien vorgesehenen Ober- und Untergrenzen an. In welchem Verhältnis werden die Geschlechter berücksichtigt? Werden Menschen mit Migrationshintergrund eingeschlossen und sind die Nutzenchancen und Schadensrisiken Ihrer Studie in einschlägigen Bevölkerungsgruppen gerecht verteilt?)

Alter	Anzahl in der jeweiligen Gruppe
Kinder	
20 – 40 Jahre	

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
 Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

40 – 60 Jahre	
60 – 80 Jahre	
Geschlechterverhältnis	
Migrationshintergrund	

2.2.3 Status: Handelt es sich bei den Versuchsteilnehmern um

Gesunde Probanden	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
schwängere oder stillende Frauen?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
einschlägig Erkrankte? (bitte geben Sie die Krankheit und das Stadium an)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Stationäre oder ambulante Patienten	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Personen, die an anderen Krankheiten leiden? (insbesondere psychische Krankheiten, die Zweifel an der Geschäfts- oder Einsichtsfähigkeit begründen?)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Minderjährige	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Nicht einwilligungsfähige Erwachsene	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN

2.2.4 Welche Einschlusskriterien haben Sie festgelegt? (vollständige Auflistung)

2.2.5 Welche Ausschlusskriterien haben Sie festgelegt? (vollständige Auflistung)

2.2.6 Sollen Personen teilnehmen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt werden? JA NEIN

2.2.7 Sollen Personen teilnehmen, die sich schon für andere Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt haben? (ggf. wann, wie oft) JA NEIN

2.2.8 Wie sollen die Studienteilnehmer rekrutiert werden? (Anzeigen- / Rekrutierungsmaterial beifügen!)

2.3 Angaben zur Nutzen-Risiko-Relation

2.3.1 Welcher Nutzen ist von den Ergebnissen der Studie zu erwarten

<p>a) für die Versuchsteilnehmer? Bitte erläutern Sie Eigennutzchancen mit Wahrscheinlichkeitsangabe (falls zutreffend beantworten Sie 2.3.1. b und c).</p>	
<p>b) für die medizinische Therapie? benennen Sie den bisherigen therapeutischen Goldstandard</p>	

number needed to treat (NNT) für den bisherigen Goldstandard	
hypothetisierte NNT für die zu überprüfende experimentelle Therapie	
c) für die medizinische Diagnostik? benennen Sie den bisherigen diagnostischen Goldstandard	
Sensitivität für den bisherigen Goldstandard:	
Spezifität für den bisherigen Goldstandard	
Likelihood Ratio für den bisherigen Goldstandard	
hypothetisierte Sensitivität für das neue Diagnoseverfahren	
d) für medizinisches Grundlagenwissen	Gewinnung neuer Erkenntnisse zur Tuberkulose in Industrieländern / Ländern mit niedriger Inzidenz, speziell zu - epidemiologischen und klinischen Eigenschaften - Diagnostik, insbesondere mikrobiologische, radiologische und histologische Kennzeichen einschließlich neuerer Methoden wie der PCR - Erfolg der Therapie, ggf. Eigenschaften unterschiedlicher Therapien - Entwicklung der o. g. Kennzeichen über die Jahre
e) für die Gesellschaft	

2.3.2 Mit welchen Risiken ist die Studie für die Versuchsteilnehmer verbunden? Nennen Sie die 3 häufigsten und die 3 schwerwiegendsten unerwünschten Ereignisse (UE) des Verfahrens mit Häufigkeitsangaben (häufigste und schwerwiegendste UE können gleich sein)

Häufigste UE Bezeichnung	NNH	Schwerwiegendste UE Bezeichnung	NNH
1		1	
2		2	
3		3	

2.3.2.1 Wie sicher sind die Wahrscheinlichkeiten der Risiken abschätzbar? (Quantifizierung anhand von Literatur)	
2.3.3 Sind Kriterien festgelegt worden, bei deren Eintreten der gesamte Versuch abgebrochen werden	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN Beschreibung:

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

soll? Wenn ja, welche?	
2.3.4 Ist das mögliche Risiko im Verhältnis zu dem zu erwartenden Nutzen Ihrer Ansicht nach vertretbar? Warum? (Beziehen Sie sich auf die von Ihnen angegebenen Zahlen (z.B. NNT und NNH)).	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN Beschreibung:

2.4 Besondere Zulässigkeitsvoraussetzungen

2.4.1 Bei allen biomedizinischen Studien (auch bei Arzneimittel- und Medizinproduktstudien, oder NIS, AWB, §23b MPG)

2.4.1.1 Sind alle geeigneten Vorprüfungen (z.B. bei <u>Arzneimitteln</u> : bitte Angaben zu: Name, Beschreibung, Chemie der Substanz, Pharmakologie, Toxikologie, Pharmakokinetik, wie viele Patienten (Probanden) wurden bereits mit dem Prüfverfahren behandelt? <u>bei Medizinprodukten</u> : bitte Angaben zu: Name, Beschreibung, Eigenschaften) durchgeführt und alle anderen, für Menschen ungefährlicheren Erprobungsmöglichkeiten ausgeschöpft?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN Beschreibung:
--	--

2.4.1.2 Ist das Präparat beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen? Hat das Medizinprodukt eine CE-Kennzeichnung für den beabsichtigten Gebrauch? Wenn ja, bitte das CE-Zertifikat und Gebrauchsanweisung beilegen.	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN Beschreibung:
---	--

2.4.1.3 Wie sollen die Versuchsteilnehmer über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt werden? Wird in der Aufklärung zuerst das Krankheitsbild, dann Nutzen und Risiko der bisherigen Therapie und dann der Nutzen der experimentellen Therapie dargestellt? (Aufklärung beifügen gemäß Template auf der Homepage der Ethik-Kommission (http://campus.uni-muenster.de/ethik_formulare_sonstige_antrag.html))	
---	--

2.4.1.4 Weitere Fragen zur Aufklärung, Einwilligung

Einschränkungen von Bewusstsein oder Urteilkraft der Studienteilnehmer?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Kriterien für Aufklärung :	
Krankheitsbild laienverständlich	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Krankheitsbild natürlicher Verlauf dargestellt	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
 Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Krankheitsbild an erster Stelle der Aufklärung	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Nutzen-Risiko des bisherigen Goldstandards beschrieben	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Nutzen-Risiko des bisherigen Goldstandards an 2. Stelle der Aufklärung	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Nutzen-Risiko des experimentellen Verfahrens beschrieben	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Auflistung der bisher mit dem experimentellen Verfahren behandelten Patienten	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Begründung für Randomisation und deren Folgen für den Studienteilnehmer	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Studienbedingte zusätzliche und invasive Maßnahmen dargestellt	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Ablauf der Studie übersichtlich und laienverständlich	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Gesamtdauer der Studie deutlich dargestellt und textlich hervorgehoben	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
2.4.1.5 Wie sollen die Versuchsteilnehmer ihre Einwilligung in die Teilnahme an der Studie erklären? (Einwilligungserklärung beifügen gemäß Template auf der Homepage der Ethik-Kommission (http://campus.uni-muenster.de/ethik_formulare_sonstige_antrag.html))	
2.4.1.6 Sind, sofern einschlägig, die Bestimmungen der Röntgenverordnung und der Strahlenschutzverordnung eingehalten?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
2.4.1.7 Versicherungen:	
Ist zugunsten der Versuchsteilnehmer eine Probandenversicherung abgeschlossen worden? (Wenn ja, bitte Versicherungsbestätigung und allgemeine Versicherungsbedingungen beifügen)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Bei welcher Versicherungsgesellschaft und in welcher Höhe?	
Beschreiben Sie die Risikokalkulation für die Versicherungssumme	
Sind die Versuchsteilnehmer über diese Versicherung, insbesondere über die den Versuchsteilnehmer im Versicherungsfall betreffenden Obliegenheiten, gemäß Template aufgeklärt?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
Ist für die Teilnehmer eine Wegeunfallversicherung abgeschlossen worden?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
2.4.1.8 Vertrag:	
Gibt es einen Vertrag mit dem Sponsor oder sonstigen Kooperationspartnern? (Wenn ja, legen Sie diesen vor.)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
 Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Sind die Publikationsbedingungen ethisch vertretbar? Siehe Template auf der Homepage der Ethik-Kommission (http://campus.uni-muenster.de/ethik_formulare_sonstige_antrag.html)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
--	---

2.4.2. Bei Studien an Minderjährigen (oder sonst nicht einwilligungsfähiger Personen)

2.4.2.1 Warum kann die Studie nicht an einwilligungsfähigen Erwachsenen durchgeführt werden?	
--	--

2.4.2.2 Sind Aufklärung und Einwilligung der gesetzlichen Vertreter gewährleistet? (Einwilligungserklärung beifügen)	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
---	---

2.4.2.3 Sind zusätzlich Aufklärung und Einwilligung der minderjährigen (nicht voll geschäftsfähigen) Versuchsteilnehmer gewährleistet, die selbst in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite des Versuchs einzusehen und ihren Willen danach zu bestimmen?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN
--	---

3. Unterschrift des/ der Antragsteller(in/nen), Stempel der Einrichtung

Dortmund, 23. Juli 2015
Dr. Markus Unnewehr



4. Einverständniserklärung des Direktors der Klinik, Abteilung, des Institutes
Ich bin durch den Projektleiter über die in meiner Einrichtung geplanten Studie informiert worden und mit der Durchführung einverstanden. (Unterschrift, Name in Druckbuchstaben und Stempel)

PD. Dr. Bernhard Schaaf



Klinikum Dortmund gGmbH
Priv.-Doz. Dr. med. B. Schaaf
Facharzt für Innere Medizin
Lungen- und Bronchialheilkunde
Tel.: 0231-953-18190/18100
Fax: 0231-953-18199
Münsterstraße 240 • 44145 Dortmund
BSNR. 18 21 648 00 / LANR. 60 30 537 23

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil.
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. rer. pol. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller



Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Klinikum Dortmund gGmbH
Medizinische Klinik Nord - Pneumologie,
Infektiologie, Intensivmedizin
Herrn PD Dr. Bernhard Schaaf
Münsterstraße 240
44145 Dortmund

Gartenstraße 210 – 214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aeakwl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

14. März 2016

nachrichtlich:

Unser Aktenzeichen: 2015-462-f-S (bitte immer angeben!)

Studiencode:

Sponsor / Finanzierung: Klinikum Dortmund gGmbH, Medizinische Klinik Nord - Pneumologie,
Infektiologie, Intensivmedizin, PD Dr. Bernhard Schaaf, Münsterstraße 240, 44145 Dortmund

Titel des Forschungsvorhabens:

„Eigenschaften, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose in einer deutschen Großstadt“

Beratung und Bewertung

Sehr geehrter Herr PD Dr. Schaaf,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie mit Schreiben vom 09.08.2015 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat die von Ihnen am 12.03.2016 ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die auf 20% ermäßigten Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. phil. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

Es haben keine Mitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. Ausführliche Informationen zur International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictcp/about/en/>

Zu den Kriterien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) sei beispielsweise verwiesen auf die Informationen unter:

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

Das WHO Primär-Register für Deutschland ist das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS) in Freiburg. Es erfüllt die Forderungen der Fachzeitschriften:

<http://www.drks.de/index.html>

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Bothe M.A.
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anhang 1

Folgende Unterlagen haben bei der Beschlussfassung vorgelegen:

Eingang	Datierung	Anlage
13.08.2015	09.08.2015	Antrag auf Begutachtung
09.09.2015	03.09.2015	Antrag TB Studie Unnewehr

Version:
keine digitalen

8. Danksagungen

Herrn Privatdozent Dr. Bernhard Schaaf danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion im Klinikum Dortmund durchführen zu können. Insbesondere für die zuverlässige und fachkundige Unterstützung während der gesamten Studie danke ich Ihnen sehr.

Herrn Dr. Markus Unnewehr danke ich für die dauerhafte, sehr angenehme und immer schnelle Unterstützung bei Fragen der gesamten Studie. Ohne seine Unterstützung wäre der Abschluss dieser Arbeit sicher nicht möglich gewesen.

Herrn Privatdozent Dr. Bernhard Zöllner möchte ich für die fachkundige Unterstützung hinsichtlich der vielen mikrobiologischen Fragen danken.

Außerdem danke ich Frau FLTA Dr. Nicole Rau, die mir im Auslandseinsatz immer ausreichend Zeit gegeben hat, an dieser Arbeit zu schreiben und ihr Büro sehr bereitwillig mit mir geteilt hat.

Besonders möchte ich mich bei dem großartigen Pflegepersonal der Station ND8 bedanken, die mir immer sehr hilfsbereit zur Seite gestanden haben. Euch danke ich vor allem für Euren unermüdlichen Einsatz auf der Infektionsstation und Euer tägliches und sehr menschliches Bemühen um alle eure Patienten auf der Infektionsstation. Ihr leistet großartige Arbeit.

Abschließend bin ich meinen Eltern sehr dankbar, für die Unterstützung während des Studiums und die Freiheit, alle meine Ausbildungen selbst zu wählen und abschließen zu können.

Zuletzt danke ich meiner Frau Katharina Siegmund, die mich immer wieder aufs Neue motiviert hat und mir über so manche Schreibblockade hinweggeholfen hat.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Florian Meyer-Oschatz
Geburtsdatum: 10.01.1986
Geburtsort: Dortmund
Familienstand: ledig



Schulbildung

1992 - 1996 Kreuz Grundschule, Dortmund
1996 - 2005 Leibniz Gymnasium, Dortmund
06/2005 Allgemeine Hochschulreife

Universitäre Ausbildung

2009 - 2015 Studium der Medizin, Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum
11/2014 - 11/2015 Praktisches Jahr am Klinikum Dortmund
05.01.2016 Erteilung der ärztlichen Approbation

Berufsausbildung

07/2006 - 07/2008 Ausbildung zum Rettungsassistenten
12/2015 Nachprüfung zum Notfallsanitäter und Erteilung der Berufserlaubnis

Beschäftigungsverhältnisse

07/2008 – 10/2008 NAK Häusliche Pflege, Dortmund
Beatmungspflege
11/2008 – 12/2008 St. Bernhard Hospital, Kamp-Lintfort
OP Assistent, Orthopädische Klinik I
12/2008 – 03/2009 Arbeiter Samariter Bund Bochum e.V.
Krankentransport und Notfallrettung
04/2009 – 05/2009 Knappschaftskrankenhaus Dortmund
Krankenpflegeschüler

05/2009 – 06/2009	Theis GmbH, Dortmund Bauhelfer
07/2009 – heute	Bundeswehr Laufbahn der Sanitätsoffiziere
02/2011 – 12/2015	DRK Dortmund Dozent an der Berufsfachschule Rettungsdienst
12/2011 – 11/2013	Rettungsdienst Stadt Werne, Kreis Unna Notfallrettung
Sonstige Tätigkeiten	
10/2005 – 06/2006	7./ Sanitätsregiment 22 und Sanitätszentrum Unna Hemer/Unna Grundwehrdienst
Klinische Tätigkeit	
01/2016 – 03/2019	Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie Assistenzarzt und Sanitätsoffizier
07/2018 - heute	Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Koblenz Angestellter Notarzt
03/2019 – 12/2020	Kommando Sanitätsdienst der Bundeswehr Koblenz AG Digitalisierung Fachlicher Beauftragter
01/2021 – jetzt	Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie Assistenzarzt und Sanitätsoffizier

Wissenschaftliche Präsentationen

- 02/2018 Vorstellung von vorläufigen Ergebnissen der vorliegenden Studie am 15.03.2018 auf dem 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. **Unnewehr M, Meyer-Oschatz F, Schaaf B** (2018) Prädiktion der Infektiosität der pulmonalen Tuberkulose im Klinikalltag anhand anamnestischer, klinischer und radiologischer Befunde. Pneumologie 72: 9
- 06/2018 Posterausstellung auf dem Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT 2018) in Köln **Unnewehr M, Meyer-Oschatz F, Schaaf B** (2018) Kontagiosität der Lungentuberkulose - Prädiktion anhand radiologischer, anamnestischer und klinischer Befunde im Klinikalltag
- 01/2020 Posterausstellung auf der Arbeitstagung chirurgisch tätiger Sanitätsoffiziere (ARCHIS) in Papenburg **Nohl A, Meyer-Oschatz F, Endlich M, Osterkamp K, Feyrer R, Schmidbauer W, Jänig C** (2020) Konzipierung einer ECMO-Fähigkeit im strategischen Verwundetenlufttransport

Wissenschaftliche Publikationen

- 02/2020 Meeting Abstract **Friederichs H, Meyer-Oschatz F, Marschall B, Schaaf B, Unnewehr M** (2020) Künstliche Intelligenz (KI) zur Verbesserung der Ersteinschätzung der Kontagiosität von Patienten mit Tuberkulose. German Medical Science GMS Publishing House Seite Doc20ebmS4-BS-06
- 10/2020 **Meyer-Oschatz F, Endlich M, Feyrer R, Bredenkötter D, Schmidbauer W, Jänig C** (2020) Wehrmedizinische Relevanz der Extracorporalen Membranoxygenierung (ECMO) – Teil 1: Zur Rolle der ECMO auf den Intensivstationen des Bundeswehrzentralrankenhauses Koblenz. WMM; 64 (10-11): 389-395